

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N^o 258

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

Données Récentes sur le Diagnostic des
Hyperparathyroidies Primaires
Etude Critique

par

M. Eric LEROYER

Né le 17 Août 1947 à Le Raincy - 93 -

Présentée et Soutenue Publiquement le... **11 DEC. 1975**...

Président: Monsieur, le Professeur. C. EVRARD

S.P.E.P.S.C.

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N° _____

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

**Données Récentes sur le Diagnostic des
Hyperparathyroidies Primaires
Etude Critique**

par

M. Eric LEROYER

Né le 17 Août 1947 à Le Raincy - 93 -

Présentée et Soutenue Publiquement le.....

Président: Monsieur, le Professeur. C. EVRARD

S.P.E.P.S.C.

FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

1978-1979

THESE

DOCTORAT DE MEDECINE





Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550824_0004

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique Chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique Médicale
FOUCAULT	Pathologie Expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et Pathologie Chirurgicale B
LEMENAGER	Clinique Médicale A
LEVY	Clinique Obstétricale
LHIRONDEL Jean	Clinique Médicale Infantile
MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
MORIN	Séméiologie Médicale
OLIVIER	Clinique Médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine Opératoire
ROUSSELOT	Anatomie Pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine Générale et Thérapeutique
VILLEY	Clinique Médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie Médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VENEZIA	Pédiatrie - Génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADAM	Neuro-Chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, Traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, Réanimation Médicale
BEUVE-MERY	Médecine Interne
BEZARD	Chirurgie Générale
DAVERNE	Electro-Radiologie
M ^{le} DENIZET	Radiologie
MM. DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine Préventive et Santé Publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie Générale
HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
M ^{me} LECACHEUX	Maladies Infectieuses
MM. LECHEVALIER	Neurologie
LECOQ	Ophtalmologie
LEYMARIE	Biochimie Médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie Pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie d'Adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, Obstétrique
POTIER J.C.	Médecine Expérimentale
POTTIER M.	Physiologie
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
VERWAERDE	Thérapeutique
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences Associé)

A KARINE, ma Femme,

avec amour.

A SABRINA, ma Fille,

avec tendresse.

A mes PARENTS,

pour leur efficace soutien et leurs sacrifices,
soyez remerciés.

A ma FAMILLE,

A mes AMIS.

A la mémoire du Professeur René WOLFROMM,

qui m'a donné le désir d'être
médecin.

A mon Président de Thèse,
Monsieur le Professeur Claude EVRARD,
Professeur de Clinique Chirurgicale A.
C.H.U. de CAEN,

Vous nous avez fait le grand honneur
de présider ce travail durant la
préparation duquel vous nous avez
montré une constante disponibilité
et une grande sollicitude.

J'ai pu, à cette occasion, comme
lorsque chaque fois que nous nous
sommes rencontrés au cours de mes
études, apprécier votre rigueur,
votre savoir et votre gentillesse.

Je vous prie de trouver ici l'ex-
pression de ma gratitude et de ma
fidélité.

A mon Juge,
Monsieur le Professeur ROUSSELOT,
Chef du Service d'Anatomie-pathologie
C.H.U. de CAEN,

votre aide m'a été d'un grand secours pour compléter ce travail que vous avez aimablement accepté de juger.

Trouvez ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Juge,
Monsieur le Professeur Agrégé LOYAU,
Chef du Service de Rhumatologie,
C.H.U. de CAEN,

vous nous avez largement ouvert vos
archives lors de la préparation de
ce travail.

Je vous prie de trouver ici, l'ex-
pression de mes vifs remerciements
et de mon grand respect.

A mon Juge,

Monsieur le Professeur Agrégé BEUVE-MERY

Chef du Service d'Hémodialyse,

C.H.U. de CAEN,

bien que je n'aie pu bénéficier directement de votre enseignement, je suis honoré que vous acceptiez de juger ce travail.

Soyez-en remercié.

A mon Juge,

Monsieur le Professeur Agrégé BEUVE-MERY
Chef du Service d'Hémodialyse,
C.H.U. de CAEN,

bien que je n'aie pu bénéficier directement de votre enseignement,
je suis honoré que vous acceptiez de juger ce travail.

Soyez-en remercié.

A mes Chefs de Clinique du C.H.U. de CAEN,

Docteur J.P. BERNARD,

Docteur J.C. VERWAERDE,

pour leur disponibilité et leur enseignement,

Amical remerciement.

Au Docteur André KHAYAT,

avec mon amitié.

Je tiens à remercier également,

Madame Danielle GAUTIER,
Mademoiselle Catherine CONDOR,
Mademoiselle Carole DESCHAMPS,

pour leur patience à me déchiffrer
et leur efficace participation.

Les Laboratoires PFIZER et ROUSSEL,

pour leur aide bibliographique.

- SOMMAIRE -

I) AVERTISSEMENT

II) INTRODUCTION

III) HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

A- Matériel d'étude.

B- Diagnostic

I- Diagnostic pré-opératoire :

- a) circonstances de découverte
- b) signes cliniques
- c) diagnostic biologique et examens complémentaires
 - 1- bilan phosphocalcique
 - 2- examens explorant la fonction parathyroïdienne :
 - tests dynamiques
 - étude du métabolisme du phosphore
 - dosage parathormone
 - 3- examens radiologiques
 - 4- biopsie osseuse
 - 5- scintigraphie
 - 6- artériographie.

2- Diagnostic différentiel :

- a) diagnostic des hypercalcémies
- b) hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale.

3- Diagnostic opératoire :

- a) anatomie chirurgicale
- b) technique
- c) résultats observations
- d) repérage par le bleu de Toluidine
- e) suites opératoires

4- Diagnostic anatomo-pathologique :

- a) pathologie
 - adénome
 - hyperplasie primitive à cellules principales
 - hyperplasie primitive à cellules claires
 - carconome parathyroïdien
- b) limites et difficultés.

IV) CONCLUSIONS.

A V E R T I S S E M E N T

Ces quelques pages ont été volontairement limitées au sujet des hyperparathyroïdies primaires seulement.

Par ce travail, nous avons visé plusieurs objectifs :

- sortir des dossiers et les réunir en une entité telle qu'elle puisse illustrer l'expérience d'une maladie particulière au niveau de notre C.H.U. Le recrutement est faible bien sûr dans l'absolu, mais notre expérience en la matière est récente, et la fréquence de cette maladie au niveau régional est bien peu éloignée de celle du niveau national (si l'on tient compte du fait qu'il y a encore quelques années, les malades provinciaux venaient "gonfler" les statistiques des services spécialisés parisiens).
- par ailleurs, tenter de prouver qu'en matière d'hyperparathyroïdie primitive, le diagnostic se fonde essentiellement sur la clinique et une saine biologie et que l'on peut très souvent se passer d'examens complémentaires sophistiqués dont la plupart sont sujets à caution (par excès ou par défaut).
- il est bien évident que ce modeste travail ne peut pas fournir des éléments à une étude statistiquement codifiée -le nombre de dossiers étant trop faible- . Nous considérons qu'ils sont l'illustration de nos propos.
- enfin, établir des références bibliographiques suffisantes sources d'un meilleur travail chez d'autres plus compétents que nous.

- nous avons par ailleurs écarté de notre étude les hyperparathyroïdies secondaires car ce sujet mérite autre chose que quelques pages en fin d'une thèse...

En effet, ... le problème est tout autre et nous l'entrouvrons au chapitre du "diagnostic différentiel".

- 0 -

I N T R O D U C T I O N

Au cours de cette étude, nous allons nous efforcer de tenter de dresser un bilan actuel sur nos connaissances des principaux problèmes diagnostiques, pronostiques, histologiques qui restent encore en suspens.

L'hyperparathyroïdie primaire est une maladie pour laquelle nos connaissances ont beaucoup évolué au cours de ces dernières années.

Sans reprendre l'historique de la maladie, l'hyperparathyroïdie primaire était une maladie rare, découverte devant l'existence de lésions osseuses ou ostéo-articulaires, de lithiases rénales, plus rarement devant des troubles psychiques ou une hypertension artérielle. Le signe biologique était la mise en évidence d'une hypercalcémie généralement très importante. Enfin, l'ablation de l'adénome était considérée comme une intervention longue et délicate.

Les choses se sont modifiées en quelques années :

En effet, l'hyperparathyroïdie primaire semble plus fréquente qu'on ne le pensait - fréquence due au fait que la calcémie est dosée dans certains hôpitaux de façon systématique - (FENDLER et DONGRADI) (56).

Par là, on est donc amené à suspecter le diagnostic beaucoup plus tôt qu'auparavant et ce, à un stade où la calcémie est encore peu élevée ou ne s'élève

que par ondes intermittentes (LIEVRE et Coll.) (89), ce qui rend le diagnostic plus difficile. Les symptômes de la maladie se sont modifiés : ils sont beaucoup plus frustes voire banaux : asthénie, amaigrissement, fatigabilité, constipation, syndrome dépressif mineur, infection urinaire (AURBACH et Coll.) (5).

Ces difficultés nouvelles ont donc conduit à proposer un certain nombre d'examens complémentaires pour aboutir au diagnostic - nous verrons ce que l'on peut penser de certains d'entre eux - et en particulier des techniques très récentes, tel le dosage de la parathormone dans le sang périphérique ou prélevé dans les pédicules veineux thyroïdiens (GUERIS) (66).

Enfin, l'hyperparathyroïdie primaire relève d'un unique traitement, l'exérèse chirurgicale de la ou des lésions hypersécrétantes. Dès le diagnostic posé avec suffisamment de certitude, l'indication opératoire est impérative.

- 5 -

HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

A - MATERIEL D'ETUDE

Nous disposons de plusieurs observations de malades, tous opérés par le Professeur EVRARD.

OBSERVATION N° I : DE..... Nelly.

Cette observation a été citée par GAUX J.C. et Coll (61).

Il s'agit d'une femme de 41 ans, hospitalisée le 28 Avril 1972 dans le service du Professeur Agrégé BEUVE-MERY, pour bilan d'une lithiase rénale bilatérale et d'une anémie.

Les premières manifestations de la lithiase remontent à 1958, apparue au cours d'une grossesse. Ces crises de coliques néphrétiques ont alors bien cédé au traitement médical.

En 1959, expulsion d'un calcul.

Aucune autre manifestation lithiasique jusqu'en 1965 où les crises vont se reproduire en moyenne tous les deux ans (1967, 1969, 1971) en période automno-hivernale, cédant au traitement médical, toujours suivies d'expulsion de calcul d'oxalate de calcium.

Il s'agit d'une lithiase bilatérale à prédominance droite. Les crises s'accompagnant de pollakiurie et d'hématurie.

Depuis 1971, les crises se répètent trois à quatre fois par mois et devant l'inefficacité d'un traitement médical, son médecin-traitant décide une hospitalisation dans le service du Professeur Agrégé BEUVE-MERY en Novembre 1971, où un bilan est pratiqué :

- on note l'existence d'une hypercalcémie transitoire parfois isolée, parfois associée à une hypophosphorémie : sur six dosages, on retrouve trois fois une hypercalcémie entre 105 et 113 mg/litre et deux fois une hypophosphorémie à 20 mg/litre.

La malade est dès lors régulièrement suivie.

Le dosage dans les urines retrouve une hypercalciurie à 442 mg/24 H. et une hyperphosphaturie à 600 mg/24 H. une oxaliurie à 8,3 mg/24 H.

Le bilan de la fonction rénale était satisfaisant.

Nouvelle hospitalisation le 28 Avril 1972 dans le service du Professeur Agrégé BEUVE-MERY.

L'examen clinique est normal en dehors de la découverte de points urétéraux droits douloureux, quelques gastralgies épisodiques et une constipation habituelle.

Aucune douleur ostéo-articulaire.

L'abdomen sans préparation mettait en évidence un calcul de l'uretère droit dans son segment pelvien, ombres rénales non visibles.

Pas de signes de déminéralisation, ni ostéolyse au

bilan radiologique.

Le bilan biologique trouvait une calcémie à la limite supérieure de la normale : 105 - 110 mg/litre.

AU TOTAL, il s'agissait d'une lithiase rénale oxalique bilatérale hypercalcémique et hypercalciurique avec hypophosphorémie transitoire, accompagnée d'une anémie, peut être liée à l'hématurie contemporaine des crises de coliques néphrétiques qui se répètent depuis Novembre 1971 plusieurs fois par mois. Une néoplasie n'est pas rejetée. L'hyperparathyroïdie peut être évoquée.

Les douleurs épigastriques pouvant être en rapport avec un ulcère gastro-duodénal. En effet, le 9 Mai 1972, apparition de violentes douleurs épigastriques à irradiations postérieures, de siège profond, calmées par l'antéflexion et le PHOSPHALUGEL. Le transit oeso-gastro-duodénal du 12 Mai confirme l'image typique d'ulcère du bulbe avec image en trèfle constante sur tous les clichés et visualisation de la niche.

Le bilan biologique se poursuit :

- la clearance du phosphore sur 24 heures est de 27 ml/mn.

- l'épreuve d'hypercalcémie provoquée :

		Cas	Ps
7.06	8 heures	105 mg	46,5 mg
	14 heures	135 mg	52 mg
	17 heures	-	51 mg
8.06	8 heures	115 mg	32,5 mg

La malade est adressée à PARIS, Hôpital Ambroise PARE dans le service du Professeur FENDLER pour poursuites des examens et artériographie :

Le bilan parisien trouve une calcémie moyenne à 110 mg et une phosphorémie moyenne à 25.

Le test de perfusion calcique aurait été en faveur d'un adénome parathyroïdien mais hélas les résultats n'ont pas été retrouvés.

Plusieurs examens furent faits pour éliminer une éventuelle polyadénomatoïse.

- dosage thyrocalcitonine : aucune activité décelable.
- dosage gastrine : 51 pg/Ml (N.: 20-50).
- cortisol plasmatique : 12 pg
- pouvoir sécréto-urinaire très légèrement positif
- quant à l'artériographie des vaisseaux du cou, elle semble mettre en évidence un adénome dépendant de l'artère thyroïdienne inférieure droite.

La malade revient à CAEN et est hospitalisée le 22 Septembre 1972 dans le service de Chirurgie du Professeur EVRARD.

L'état général est bon, l'asthénie présente mais modérée.

L'intervention a lieu le 28 Septembre 1972 (Professeur EVRARD)

"Cervicotomie transversale - section des muscles sous-hyoïdiens.

L'exploration méticuleuse des deux loges thyroïdiennes permet de découvrir à gauche une tuméfaction qui est prélevée. L'examen histologique extemporané révèle qu'il s'agit d'un petit adénome vésiculaire de la thyroïde.

L'exploration du côté droit permet de localiser la parathyroïde inférieure droite au-dessus et en dehors du croisement de l'artère thyroïdienne inférieure droite et du récurrent.

Cette parathyroïde est d'aspect normal mais, à son pôle inférieur, se trouve appendue une petite tumeur oblongue de 1 centimètre de longueur sur 6 millimètres de largeur.

Cette petite tumeur lisse, régulière, est rouge violacé et kystique.

Exérèse : une petite artériole est bien vue et coagulée. Cette petite artériole vient de l'artère thyroïdienne inférieure droite".

L'examen histologique confirme qu'il s'agit d'un adénome parathyroïdien constitué de cellules principales et de quelques cellules claires.

Les suites opératoires sont excellentes.

La malade revient le 9 Octobre 1972 dans le service du Professeur Agrégé BEUVE-MERY pour bilan post-opératoire.

L'examen clinique est satisfaisant en dehors de quelques épisodes douloureux de siège lombaire à irradiations descendantes après station debout prolongée.

Biologiquement, la calcémie moyenne est à 98 mg/l, la phosphorémie à 35 mg/l et la calciurie entre 160 et 250 mg par 24 heures.

L'urographie intra-veineuse d'Octobre 1972, montre que le calcul à la partie basse de l'uretère droit n'a pas bougé. Une intervention chirurgicale est alors décidée fin Octobre 1972 (Docteur des ROSEAUX) : ablation du calcul.

Disparition depuis de toute manifestation lithiasique ou ulcéreuse. Le sujet se porte bien. Les examens biologiques sont normaux.

OBSERVATION N° 2 : C..... Solange.

Femme de 34 ans avec pour antécédents :

- une péritonite appendiculaire à l'âge de 17 ans, suivie d'excision de brides au niveau de la cicatrice (léiomyome) en Mai 1972.
- hystérectomie et ovariectomie bilatérale en deux temps en 1970 et 1971 pour kystes de l'ovaire. Depuis, traitement continu pour syndrome post-castration.

Cette femme est hospitalisée en Octobre 1972 dans le service du Docteur LOYAU pour des "crises" ayant débuté après son opération pour brides en Mai 1973. Ces crises surviennent en moyenne deux fois par semaine, sont précédées de douleurs épigastriques, céphalées, sensation d'étouffement et constriction laryngée, sans circonstances favorisantes ni horaire précis, durant entre 30 minutes et une heure avec perte de conscience suivie d'amnésie totale, grand état d'agitation durant la crise sans morsure de la langue ni émission d'urines.

Il existe après les crises un nystagmus horizontal dans le regard latéral gauche.

L'examen note une asthénie nette, un affaiblissement progressif de la force musculaire avec conservation du tonus, un dégoût des boissons, des nausées fréquentes et une constipation.

Les examens complémentaires montrent : une hypercalcémie à 118 de découverte fortuite, une hypophosphorémie à 21, une calciurie à 310 mg/ 24 heures. Clearance phosphore : 14,5 mg/minute. L'urographie intra-veineuse est normale ainsi que la biopsie osseuse.

La recherche d'une spasmophilie est négative. L'exploration thyroïdienne est normale.

AU TOTAL, les crises sont régulièrement espacées (tous les quatre jours en moyenne). L'hypercalcémie subit des baisses par moment. Il n'y a aucun parallélisme entre crises et calcémie.

Le bilan biologique fait suspecter un adénome parathyroïdien.

Une cervicotomie exploratrice est décidée.

Intervention le 14 Décembre 1972, Professeur EVRARD

"Cervicotomie transversale suivant un pli cutané - section des muscles sous-hyoïdiens - libération des deux lobes thyroïdiens.

A la face postérieure du lobe thyroïdien droit, près de l'épanouissement des branches de l'artère thyroïdienne inférieure, nous découvrons un adénome long de 6 millimètres environ, large de 4 millimètres, de couleur rouge violacé appendu à une parathyroïde d'aspect normal.

La biopsie extemporanée répond : "adénome parathyroïdien à cellules relativement régulières, tantôt claires, tantôt acidophiles et disposées en cordons séparés par des sinus. Bien encapsulé. A la périphérie de la capsule persiste un petit flot de tissu parathyroïdien normal avec cellules principales et îlots adipeux".

A l'exploration des autres territoires : nous découvrons des parathyroïdes d'aspect normal sans hypertrophie, ni adénome".

Dans les suites opératoires on note une disparition complète des crises, un retour de la calcémie à la normale (90 - 102), une clearance du phosphore à 6,6 ml/minute. Mais persistance d'épigastralgies

et de douleurs de la fosse iliaque droite.

Nouvelle hospitalisation le 11 Mai 1973 dans le service du Docteur LOYAU pour crise d'angoisse, une calcémie très variable, une extinction de la voix depuis un mois et des douleurs de la fosse iliaque droite.

L'examen note une asthénie importante, une perte de l'appétit sans amaigrissement vrai.

Devant les troubles persistants, le caractère variable de la calcémie qui tend à remonter légèrement, on cherche à expliquer cette hypercalcémie secondaire.

En fait, tous les examens faits dans le service sont restés négatifs, la calcémie était normale, n'a pas été modifiée sous STEROGYL. Il ne semble pas qu'il y ait de reprise évolutive de l'hyperparathyroïdie.

Quant à l'aphonie regressée spontanément, elle est à relier à une personnalité pathologique hystérique (Docteur PITON) probablement responsable des douleurs abdominales.

Décision de revoir en Septembre 1973 pour un nouveau bilan et une éventuelle biopsie osseuse, mais la malade ne s'est jamais présentée à la consultation.

OBSERVATION N° 3 : DU..... Marcel.

Il s'agit d'un homme de 61 ans chez qui on retrouve comme antécédents, une sciatalgie droite de trajet L₅ sans lombalgies, sans épisode déclenchant brutal, ayant duré un mois et demi en 1957, et ayant guéri sans séquelles.

Fin Novembre 1973, survenue brutale d'un lumbago, à la suite d'un effort (port d'un poids).

Devant la persistance des lombalgies sans sciatalgies, sont pratiquées des radiographies le 20 Décembre 1973 :

"Aplatissement de D_{II} - signes d'arthrose lombaire au niveau L₂ - L₃ et L₃ - L₄ - irrégularité du plateau supérieur de L₂ - pas d'affaissement des disques inter-vertébraux lombaires".

Persistance des lombalgies qui motivent de nouvelles radiographies : aucun changement.

Ces lombalgies sont intermittentes, surviennent surtout quand le malade essaie de porter un poids, même peu lourd, ou quand il se penche en avant quelques minutes; parfois également au lit (il est obligé de changer de position assez souvent).

Fin Juin, il est hospitalisé à l'Hôpital de LAIGLE pour un bilan au cours duquel on découvre une hypercalcémie à 147 mg/l et une hypophosphorémie à 25 mg/l.

Le malade est aussitôt transféré au C.H.U. de CAEN dans le service du Docteur LOYAU le 30 Juin 1974.

L'examen clinique ne révèle qu'une légère scoliose lombaire à convexité droite, une rotation latérale du tronc douloureuse, une flexion latérale droite douloureuse du rachis cervical, des douleurs aux jambes le matin disparaissant dans la journée et une hyper-extension douloureuse bilatérale au niveau des hanches.

Les examens biologiques mettent en évidence une hypercalcémie moyenne aux environs de 140 mg/l et une hypophosphorémie moyenne à 20 mg/l.

La calciurie est de 315 mg/24 heures.

La V.S. accélérée : 98 - 108 - 120 - 122.

L'examen ORL. est normal.

L'exploration de la fonction thyroïdienne également ainsi que l'électrophorèse des protéines sériques.

Un nouveau bilan radiologique le 11 Juillet met en évidence une déminéralisation diffuse discrète, sans images typiques d'hyperparathyroïdie.

Une biopsie osseuse le 22 Juillet (en technique sans décalcification avec comptage) montre une augmentation des surfaces de résorption et de l'ostéolyse périostéocytaire.

La scintigraphie osseuse est normale. Le malade est soumis à un traitement corticoïde à fortes doses pendant trois jours : aucune amélioration : la calcémie diminue (134 mg/l) mais pas de façon significative.

Dès lors, le diagnostic suspecté est celui d'hyperparathyroïdie primitive. Le malade est confié au Professeur EVRARD le 20 Août. L'intervention a lieu le 23 Août 1974 (Professeur EVRARD).

"Certicotomie transversale - section des muscles sous-hyoïdiens - dissection de la thyroïde -

A gauche : les deux parathyroïdes sont vues et d'aspect normal.

A droite : on découvre dans la zone d'élection de la parathyroïde inférieure droite, un volumineux adénome de deux centimètres environ, grisâtre, qui est énucléé et extirpé".

L'examen histologique confirme : prolifération très régulière de petites cellules cubiques groupées en amas massifs parfois interrompus par quelques aspects trabéculaires ou vésiculaires. Les noyaux sont arrondis,

de structure régulière sans mitose.

Tout à fait à la périphérie du prélèvement au contact de la lésion, il existe quelques vestiges de tissu parathyroïdien normal avec vésicules adipeuses.

Conclusion : Adénome parathyroïdien.

Les suites opératoires sont simples, sans traitement particulier.

Un bilan complet fut encore une fois refait à distance dans le service du Docteur LOYAU le 18 Janvier 1975.

L'asthénie a disparu. Il y a une reprise de poids, mais persistance de petites douleurs lombaires au niveau de L₅ sans sciatalgies.

AU TOTAL, bon état général, le bilan biologique est satisfaisant :

- la calcémie oscille entre 94 et 98 mg/l.
- la phosphorémie entre 32 et 37 mg/l.
- les phosphatases alcalines sont à 65 u.
- pas d'hypercalciurie ni d'hyperphosphaturie.
- absence de signes d'insuffisance rénale et la clearance du phosphore est à 33 ml/min.

Une biopsie osseuse montre une disparition de l'ostéolyse périostéocytaire, mais il existe une ostéoporose modérée résiduelle.

OBSERVATION N° 4 : SE..... René.

Homme de 54 ans, ayant comme antécédents une psychose infantile évoluant vers une débilité légère (soigné au Bon Sauveur depuis plusieurs dizaines d'années).

Par ailleurs, lobectomie supérieure droite ancienne pour tuberculose pulmonaire traitée il y a 30 ans.

Le malade fut hospitalisé une première fois le 16 Avril 1974 dans le service du Docteur LOYAU pour malaises avec gastralgies, constipation, amaigrissement. Le bilan biologique fut normal.

On découvrit un fécalome sigmoïdien, sans doute consécutif au traitement suivi au Bon Sauveur de CAEN (LARGACTYL).

Le 8 Novembre 1974, nouvelle hospitalisation dans le service du Docteur LOYAU pour troubles digestifs, vomissements alimentaires et bilieux, épisodes de constipation et de diarrhée, anorexie, pâleur et une asthénie très marquée.

Le bilan biologique trouva une VS. très accélérée : 95 - 125 - 126 - 127, une anémie modérée normochrome, microcytaire non régénératrice, un protéinogramme normal et surtout une calcémie à 128 mg/l et une phosphorémie à 23 mg/l, calciurie et phosphaturie sub-normales.

Enfin, une clearance du phosphore à 2,65 ml/minute.

Le diagnostic suspecté fut celui d'hyperparathyroïdie malgré l'absence de signes radiologiques (un bilan radiologique fut fait comprenant radios des mains, des poignets, des maxillaires, des pieds, un abdomen sans préparation).

Une biopsie osseuse est pratiquée le 29 Novembre 1974 : augmentation de la surface de résorption et de l'ostéolyse périostéocytaire : aspect assez proche de celui rencontré au cours des ostéodystrophies rénales ou des hyperparathyroïdies.

A l'examen, persistance de la constipation.

Le bilan biologique retrouve :

- une hypercalcémie à 125 mg/l.
- une hyperphosphorémie à 20 mg/l.
- une calciurie à 197 mg/l.
- une phosphaturie à 690 mg/24 heures.
- une hyperhydroxyprolinurie : 43,6 mg/24 H./m².

Une artériographie est pratiquée au C.A.C. de CAEN qui ne décèle pas de signes évidents d'adénome.

Devant ce syndrome biologique d'hyperparathyroïdie, le malade est confié au Professeur EVRARD qui décide l'intervention pour le 20 Mars 1975 :

"Cervicotomie transversale - section des muscles sous-hyoïdiens - dissection du lobe thyroïdien droit : la recherche attentive d'un adénome est vaine - dissection du lobe thyroïdien gauche : on découvre très profondément entre l'oesophage et le rachis, une masse ovale, oblongue, de 4 cm environ de longueur sur 2 cm de large.

Cette tumeur prend naissance au niveau de la parathyroïde inférieure gauche et descend vers le médiastin.

Exérèse de cette tumeur bien encapsulée".

L'examen histologique confirme : "adénome parathyroïdien comportant des lobules de cellules principales et de cellules claires entourées d'un stroma fibreux intense.

Il n'y a pas de signes nets d'envahissement - les images de mitose sont exceptionnelles. Cependant, ces éléments ne permettent pas d'éliminer formellement la possibilité d'un épithélioma".

Ces remarques restrictives ne seront pas relevées dans l'évolution ultérieure :

Les suites opératoires ont été simples - guérison du syndrome biologique - bon état général - le malade est adressé en convalescence à l'Hôpital rural d'ORBEC - il se porte très bien.

OBSERVATION N° 5 : PO..... Charles.

Homme de 42 ans, ayant comme antécédents une première crise de coliques néphrétiques en Décembre 1972, suivie d'une première intervention le 17 Janvier 1973 : ablation de calculs au niveau du bassinnet du rein droit.

Deuxième crise de coliques néphrétiques en Avril 1973, suivie d'une cystoscopie négative le mois suivant.

Intervention en Août 1973 : appendicectomie.

A partir de Février 1974 : infections urinaires itératives et fin Mars 1974 troisième crise de coliques néphrétiques suivies de l'expulsion spontanée de 4 petits calculs au cours de la crise. Le malade est alors hospitalisé du 4 au 26 Juin 1974 à l'Hôpital Ambroise PARE pour un bilan.

Le syndrome biologique est très fruste. Au cours de cette hospitalisation, une artériographie des parathyroïdes est pratiquée dont nous n'avons que le compte-rendu :

"aspect arciforme à concavité externe de l'artère thyroïdienne droite où se loge une petite zone d'hypervascularisation qui correspondrait à un petit adénome parathyroïdien inférieur droit".

En Décembre 1974, émission de 5 calculs.

Hospitalisation à CAEN, service du Professeur Agrégé BEUVE-MERY, en Janvier 1975. Les signes biologiques sont extrêmement frustes. Calcémie autour de 100 mg/l phosphorémie normale ou subnormale - calciurie et phosphaturie normales, une oxalémie à 41 mg/ml (normale inférieure à 20 mg/ml).

Le malade est muté le 17 Janvier 1975 dans le service du Professeur EVRARD (Salle Bourdais). Il est opéré le 21 Mars 1975 (Professeur EVRARD) :

"Suspicion adénome parathyroïdien chez un malade fréquemment atteint de lithiase urinaire. Le syndrome biologique est très fruste. Décision d'exploration des parathyroïdes : cervicotomie transversale - section des muscles sous-hyoïdiens - dissection des deux lobes thyroïdiens et des artères thyroïdiennes - à droite : nous nous portons vers la zone où sur les radiographies un adénome avait été soupçonné, on découvre la parathyroïde avec une formation faisant penser à un adénome. Prélèvement de l'ensemble - nous nous portons vers les parathyroïdes supérieures dont l'aspect nous semble normal - fermeture de la cervicotomie".

L'examen histologique extemporané confirme : parathyroïde normale.

Confirmation ultérieure : pas d'anomalies histologiques notables : adénome ? hyperplasie ?.

Les suites opératoires sont simples en dehors de quelques crises tétaniques transitoires vite jugulées.

Sortie une dizaine de jours plus tard.

Que conclure ? Il semble probable que le diagnostic à retenir soit celui d'adénome, probablement très petit : calcémie subnormale et qu'il ait été enlevé lors

de l'intervention du nécrosé (suites opératoires simples et suites à long terme également).

OBSERVATION N° 6 : CA..... Yvonne.

Femme de 56 ans qui, en Novembre 1973, présente un malaise général brutal dans la rue, suivi quelques minutes plus tard d'une perte de connaissance de durée brève, avec pertes des urines, sans mouvements anormaux, sans amnésie ultérieure.

Cette femme présentait une asthénie importante, essentiellement physique, installée depuis plusieurs semaines et un amaigrissement discret.

Son médecin traitant fit effectuer un bilan biologique sensiblement normal en dehors d'un seul élément : -calcémie à 128 mg/l.

Des radiographies du squelette découvrent une décalcification modérée du rachis. Le bilan cardiologique est normal (Docteur BERNARD), les diagnostics évoqués par le médecin-traitant sont dès lors : métastases ostéolytiques ? hyperparathyroïdie ? Paget ? syndrome parnéoplasique ?

Les seuls antécédents sont représentés par une hypothétique crise de coliques néphrétiques en 1942, sans aucune suite ultérieurement.

De nouveaux dosages biologiques confirment l'hypercalcémie stable à 128 - 129 mg/l, une hypophosphorémie à 26 mg/l, une calciurie à 499 mg par 24 heures et une phosphaturie à 691 mg/24 heures.

Une radiographie du film dentaire est effectuée début Janvier 1974 : "le mur alvéolaire d'une incisive a disparu, disparition de la paroi latérale de la loge alvéolaire avec pyorrhée alvéolo-dentaire".

La malade est donc adressée le 28 Janvier 1975 dans le service du Docteur LOYAU en vue d'une biopsie osseuse : le compte-rendu histologique conclut à des signes discrets d'hyperparathyroïdie avec augmentation des surfaces de résorption et de l'ostéolyse périostéocytaire.

Un bilan biologique est à nouveau pratiqué : calcémie : 128 mg/l - calciurie : 444 mg/24 heures - phosphatases alcalines : 53 u - phosphaturie : 0,91 g/24 heures - la clearance du phosphore est à 17,6 ml/minute.

Des radiographies du squelette mettent en évidence un affaissement du disque D₈ - D₉, une pâleur des corps vertébraux et une corticale crânienne qui semble épaissie.

La malade est à nouveau hospitalisée en Mars 1975 où on lui effectue un dosage radio-immunologique de la parathormone (dosage effectué à PARIS dans le service du Professeur MILHAUD) : on découvre une valeur estimée à 0,36 mg/ml (limite supérieure à 0,42 et inférieure à 0,29).

En conclusion : "taux circulant de l'hormone immunoréactive dans les limites de la confiance".

Un test au Technetium est également effectué, mettant en évidence une hyperactivité diffuse des os du crâne.

Une exploration chirurgicale est décidée, la malade entre dans le service du Professeur EVRARD le 10 Juin 1975.

Un bilan biologique pré-opératoire est effectué :
calcémie à 114 mg/l, 117 mg/l - phosphorémie à 29 mg/l
protides totaux à 66.

Intervention le 12 Juin 1975, Professeur EVRARD :
"Suspicion d'adénome parathyroïdien chez une femme
ayant des signes osseux et une biologie très en fa-
veur d'un adénome.

Cervicotomie transversale suivant un pli cutané -
section des muscles sous-hyoïdiens - dissection des
deux lobes thyroïdiens - à droite : et en arrière
on découvre une tuméfaction de trois centimètres de
long et un centimètre de large appendue à une branche
artérielle voisine de l'artère thyroïdienne supérieure.
Dissection de cette tuméfaction - ligature de l'arté-
riole - contrôle de l'hémostase.

Examen extemporané - photos : confirmation d'adénome.
Aucune autre tuméfaction n'est découverte".

-L'examen histologique confirme la biopsie extempora-
née : "le prélèvement mesure 3 x 1,5 cm - histologi-
quement, il est constitué à côté d'une minime zone de
tissu parathyroïdien, sans particularité, d'une pro-
lifération de cellules parathyroïdiennes, le plus
souvent basophiles, parfois oxyphiles à cytoplasme
clair. Ces cellules ont une disposition massive ou
trabéculaire avec quelques différenciations glanduli-
formes. Il n'y a pas de signes histologiques de mali-
gnité ni d'inflammation spécifique".

Conclusion : Adénome parathyroïdien (Docteur BOREL).

La calcémie est suivie en post-opératoire toutes les
deux heures. Elle se normalise presque immédiate-
ment. La malade sort le 20 Juin 1975 sans traitement
particulier.

Un contrôle biologique un mois après donne les chiffres

suivants : calcémie à 82 mg/l - phosphorémie à 39 mg/l - calciurie à 107 mg/24 heures - phosphaturie à 0,47 g/24 heures.

Deux mois plus tard, le sujet présentait quelques signes de tétanie (paresthésie main droite) régressifs sous CALCAMINE.

B - DIAGNOSTIC

I) DIAGNOSTIC PRE-OPERATOIRE :

a- Circonstances de découverte :

1- Dans notre série :

-- la lithiase rénale fut le premier signe dans les

* observation N° 1 : crises de coliques néphrétiques depuis 14 ans et,

* observation N° 5 : crises de coliques néphrétiques depuis 3 ans.

-- l'asthénie fut le premier signe dans les

* observation N° 2 : accompagnée de malaises et troubles digestifs.

* observation N° 6 : asthénie marquée avec malaises.

-- les signes osseux dans les

* observation N° 3 : bilan radiologique de lombalgie persistante (déminéralisation diffuse)

* observation N° 7 : bilan de lombalgies avec signes radiologiques d'ostéolyse vertébrale.

-- une fois,

* observation N° 4 : la découverte de l'hypercalcémie fut fortuite au cours d'un bilan pour troubles digestifs variés.

2- Dans la littérature :

On constate actuellement que les signes qui motivent la consultation sont ceux qui dominent le tableau clinique ultérieur.

a) on retrouve la prédominance, comme signes d'appels, des symptômes rénaux chez la plupart des auteurs : observations N° 1, 5.

-- 60 % des cas relevés par WILLIAMS (R.H.) rapporté par J. GONTIER (63).

-- 76 %, soit trois malades sur quatre dans la série de DUBOST (C.) et MAURY (D.) (52).

-- 65 % chez LIEVRE (84).

b) le diagnostic sera plus facilement évoqué devant des signes osseux : observation N° 3 (7).

Dans l'histoire de la maladie ils ont été les premiers décrits par VON RECKLINGHAUSEN. Actuellement, ils sont souvent moins nets, car leur étude est plus précoce, ils peuvent encore être révélateurs.

-- 25 % des signes révélateurs dans la série de WILLIAMS (R.H.)

-- 33 % chez DUBOST et MAURY qui notent que 8 % d'entre eux avaient une vraie maladie de RECKLINGHAUSEN et que par ailleurs 43 % des malades n'avaient aucun signe osseux.

c) observations N° 2 et 6, l'asthénie qui est un signe particulièrement fréquent, ainsi que nous le reverrons, est souvent le signe initial de la maladie, découverte alors au cours du bilan biologique imposé devant ce signe persistant :

-- 6 % dans la série de DUBOST et MAURY

-- 4 % chez WILLIAMS.

d) quant aux autres signes d'appel, leur fréquence varie beaucoup en fonction du recrutement :

1- -- 10 % de symptômes digestifs "initiaux" dans la série de WILLIAMS qui rapporte qu'une étude sur des sujets atteints d'ulcère duodénal a constaté une hyperparathyroïdie dans 1,3 % des cas

-- 5 % seulement chez LIEVRE (84) qui le rapporta pour la première fois en 1931.

2- citons les 4 % de cas de DUBOST et MAURY où l'hyperparathyroïdie fut diagnostiquée au cours de bilans pour hypertension artérielle et les rares cas découverts en face d'affection psychonévrotique.

3- plus intéressant à étudier est le DELAI qui s'écoule entre le début de ces signes cliniques et le moment de la découverte de l'hyperparathyroïdie.

Un record historique est rapporté par ALBRIGHT (F.) (2) qui note le cas d'un malade où les premiers symptômes ramenés à la tumeur parathyroïdienne existaient depuis 39 ans.

Dans l'imposante statistique de PYRAH et Coll. (113), on note :

-- 20 % des cas découverts après une évolution inférieure à un an.

- 20 % au cours de la deuxième année.
- 60 % au-delà, dont 13 % après dix ans.
- DUBOST et MAURY retrouvent quant à eux un délai moyen de 41 mois.

Rappelons que le diagnostic est plus facilement évoqué et, par là, le délai avec la cure de la tumeur plus court, en présence de signes osseux.

Dans nos observations, les délais entre l'apparition du premier signe et la cure de la tumeur ont été les suivants :

- observation N° 1 : 14 ans.
- observation N° 2 : 8 mois.
- observation N° 3 : 10 mois.
- observation N° 4 : 5 mois.
- observation N° 5 : 2 ans.
- observation N° 6 : 1 an 1/2.

b - Les signes cliniques :

Notre désir n'est pas de revenir sur une description complète des signes cliniques, nous aimerions simplement souligner quelques points particuliers que nous allons énumérer dans l'ordre de fréquence de la classification de LIEVRE :

I- 1° ASTHENIE, observations N° 1, 2, 3, 4 et 6, et une fatigabilité anormale à l'effort sont très banales dans l'hyperparathyroïdie primaire, mais très rarement rapportées à leur cause de façon précoce.

Elle est signalée par tous les auteurs.

Son seuil d'apparition est très variable.

L'hypotonie musculaire, très fréquente, est parfois importante atteignant un degré extrême.

Citons ici la série de PATTERN (109) rapportée par DONGRADI (G.) (47) de 14 cas sur 16 de pseudo-myopathie (série où elles ont été systématiquement recherchées). Les tracés électromyographiques ont montré des anomalies des potentiels des unités motrices; la vitesse de conduction nerveuse était normale; les biopsies musculaires ont montré une atrophie des fibres musculaires lisses d'un type évoquant une origine neurologique.

Tous les troubles cliniques ont régressé peu de semaines après la correction de l'hypercalcémie par adénomectomie.

2- sans revenir sur l'énumération et la description des signes rénaux et urinaires, nous allons seulement noter quelques récentes mises au point sur ces diverses complications, les plus fréquentes de l'hyperparathyroïdie, fréquence cependant plus basse dans les séries plus récentes probablement en rapport avec le dépistage plus précoce de la maladie (observations N° 1, 5).

-- l'acidose métabolique et l'excrétion urinaire augmentée d'A.M.P. cyclique (ainsi que nous le reverrons dans les modes d'action de la parathormone) sont des signes de faible valeur diagnostique car éminemment inconstants.

-- la polyurie, non retrouvée dans notre série, entraînant une soif marquée est un signe fréquent mais longtemps négligé ainsi qu'on le note par son omission dans de nombreuses séries. Sa pathogénie est liée à un défaut de concentration urinaire. Pour YENDT (134) rapporté par DONGRADI et FENDIER, l'explication serait la suivante (ce-

ci ayant été confirmé dans d'autres séries de néphropathies hypercalcémiques expérimentales) : il y avait un défaut de transport actif du sodium au niveau de l'anse de Henlé : il y a une interférence entre l'augmentation de la concentration en ions Ca^{++} des milieux d'une part et les systèmes énergétiques nécessaires au transport du sodium à travers la membrane tubulaire d'autre part, et ceci par formation d'un complexe Ca-ATP , inhibiteur de la Na-K-ATPase enzyme responsable de l'hydrolyse de l'ATP qui fournit l'énergie au transport du Na.

-- quant à la lithiase unie ou bilatérale, elle représente le signe fondamental. Elle peut être totalement latente ou révélée par coliques néphrétiques, hématuries, infections urinaires. L'important est son caractère récidivant.

Notons à ce sujet que les mécanismes de la lithogénèse sont en partie inconnus. On reconnaît cependant dans cette lithogénèse l'hypercalciurie et la déshydratation, mais aussi l'élimination urinaire de quantités importantes d'une mucoprotéine libérée par lyse osseuse, l'uromucoïde, et sur laquelle se déposeraient dans la lumière tubulaire les précipitations de phosphate de calcium.

Notons par ailleurs, le rôle des infections urinaires à protéus, capables de métaboliser l'urée urinaire et de favoriser la constitution de calculs phospho-ammoniac-magnésiens.

-- la néphrocalcinose est de plus en plus rarement retrouvée dans les séries de la littérature (3 à 5 % maximum).

-- de même que l'insuffisance rénale chronique, conséquence de l'atteinte irréversible des structures anatomiques du rein.

Cependant, le risque rénal est le meilleur argument en faveur d'une intervention précoce sur les parathyroïdes dans les formes latentes d'hyperparathyroïdie.

3- Les signes digestifs, observations N° 2 et 4, sont de fréquence très variable et peu spécifiques. Leur relation avec l'hyperparathyroïdie a été notée la première fois par BOYD, MILGRAM et STEARNS (21) chez un malade dont vomissements et gastralgies cessèrent aussitôt après parathyroïdectomie.

En 1934, GUTTMAN (69) relevait la fréquence des douleurs abdominales, nausées et anorexie sur une série de 115 cas.

L'hypothèse est que l'élévation de la calcémie par son action sur l'excitabilité neuro-musculaire pourrait influencer sur la motricité gastrique et intestinale.

Nous allons nous arrêter sur deux aspects particuliers, à savoir l'ulcère gastro-duodénal et la pancréatite.

a) L'ulcère gastro-duodénal (observation N° 1)

Les deux premiers cas le furent à la suite de découverte d'autopsie (hyperparathyroïdie ayant été méconnue) par ROGERS (R.M.) et KEATING (FR) en 1946 et 1947 (119).

Les liens avec l'hyperparathyroïdie s'établissant selon la plupart des séries avec une fréquence qui dépasse celle due au hasard seul.

Sur 300 personnes avec ulcère gastro-duodénaux LATIMER trouve 1,3 % d'HPI, alors que la fréquence dans la population générale est de 1 pour 1 000 à 1 pour 2 000.

La pathologie de l'ulcère gastroduodénal est difficile à établir.

Jusqu'à une époque récente, les résultats des recherches, quant à l'activité de l'hypercalcémie et de la parathormone sur les sécrétions gastriques, n'ont pas été formels malgré les travaux de :

- DONEGAN et SPIRO (46)
- GRAY (S.J.) (64)
- WILDER et FRAME (131).

Ces derniers émettaient l'hypothèse de modifications de la muqueuse gastrique devenant plus sensible à l'activité peptique de l'estomac que celle-ci soit ou non modifiée.

Le tournant a été établi par MYERS et BHATTI (104) en 1970.

Dans un énorme travail, MYERS a repris la pathogénie des ulcères gastro-duodénaux au cours des adénomes parathyroïdiens. Il conclut en incriminant 4 facteurs favorisants, à savoir :

- l'augmentation de la sécrétion gastrique,
- la stimulation vagale,
- une action directe sur la cellule muqueuse,
- une action permissive sur la libération de la sécrétion de l'acide gastrique.

Citons une observation récente (1974) de GUIGAN et Coll. (67) qui rapportent le cas d'un patient hyperparathyroïdien avec ulcère, hypersécrétion d'acide gastrique et une élévation du taux de gastrine plasmatique. Après la parathyroïdectomie, la calcémie et le taux de gastrine sont revenus à la normale, ainsi que l'acidité gas-

trique puis l'ulcère a guéri.

Il a été également démontré une augmentation de la capacité sécrétoire de pepsine et les mêmes auteurs scandinaves ont évoqué le rôle de la diminution de sécrétion de bicarbonate par le pancréas ainsi qu'une diminution de sécrétion du mucus gastrique.

Enfin, les travaux expérimentaux des Scandinaves (CRISTANSEN (36) rapporté par DONGRADI, 1975) ont démontré qu'une hypercalcémie pouvait favoriser les stimulations vagales et par-là même les sécrétions acide et pepsinique gastrique et également sympathique, et par-là modifier les flux sanguins régionaux.

b) La pancréatite

Le rapport entre hyperparathyroïdie et pancréatite aiguë ou chronique a été établi pour la première fois par COPE et Coll. (34).

Depuis la pancréatite est devenue une complication classique observée dans deux pour cent des séries environ.

La pathologie est encore mal élucidée: 3 hypothèses peuvent être retenues dans la littérature :

- les sels de calcium ont tendance à précipiter sous forme de phosphate calcique, au cours d'une hypercalcémie, surtout en milieu alcalin. L'obstruction des canaux par lithiase pancréatique pouvait alors expliquer le processus de pancréatite (CRISTANSEN).

Les mêmes auteurs ont soulevé le problème d'une vascularite dans le processus de l'obstruction.

- la concentration calcique du suc pancréatique augmente dans l'hyperparathyroïdisme, ceci favorisant la transformation du trypsinogène en trypsine active pouvant par là entraîner des lésions de nécrose.
- enfin, une hypothèse récente fondée sur des travaux expérimentaux a évoqué le rôle toxique direct de la parathormone sur le pancréas, entraînant des foyers de nécrose. Mais les doses de parathormone employées étaient sans commune mesure avec celles retrouvées au cours de l'hyperparathyroïdisme.

4- Les signes osseux, observations N° 2, 3, 4, 6, ou plutôt ostéoarticulaires ne sont plus aussi souvent révélateurs de l'affection que lors des descriptions initiales, ceci en raison du diagnostic plus précoce des formes viscérales, voire asymptomatiques. Les signes osseux caractéristiques sont de moins en moins fréquents et les manifestations articulaires ont modifié l'aspect de la question.

Sans revenir sur une fastidieuse énumération des signes cliniques et radiologiques, nous insisterons sur quelques points.

En se référant aux statistiques de la littérature, les formes les plus sévères d'hyperparathyroïdie sont celles avec signes osseux.

Il a été constaté par ailleurs un certain rapport entre l'intensité de ces signes ostéoarticulaires et le volume tumoral sans doute très sécrétant découvert à l'intervention.

- l'importance de la biopsie osseuse sur laquelle nous reviendrons plus longuement,
- la nécessité d'établir au soupçon d'hyperparathyroïdisme, un dossier radiologique minimum de

qualité irréprochable, à savoir des radiographies du crâne, du rachis, du bassin et d'une main de face, à côté d'une main d'un témoin.

5- Les syndromes psychiques,

Nous aborderons là un aspect à la fois mouvant, imprécis, difficile à interpréter.

Il est toujours délicat de déterminer la causalité parathyroïdienne ou un état latent antérieur.

Cependant, à la lumière de travaux très récents, on peut retenir plusieurs points :

- pour REISS et CANTERBURY (II6) les troubles émotionnels sont fréquents. Ils ont émis l'hypothèse d'une augmentation de la sécrétion de la cathécolamine par l'hypercalcémie et l'hypersécrétion de parathormone dans la genèse de ces troubles. Cependant, la régression de ces troubles après parathyroïdectomie est loin d'être constante.
- ont souvent été également notés, une perte de mémoire, une irritabilité, une tendance dépressive, mais là encore des liens sont difficiles à établir.
- LIEVRE et Coll. (93) notent deux cas où les troubles psychiques occupaient le premier plan :
 - cas d'une femme de 62 ans avec agitation anxieuse et agressivité, internée à l'Hôpital Psychiatrique, où le diagnostic d'hyperparathyroïdie fut posé à la suite d'une fracture spontanée. L'intervention fut suivie d'une guérison complète des troubles psychiques.
 - de même le cas d'un homme de 26 ans avec lithiase rénale qui présenta plusieurs épisodes d'excitation avec tentative de suicide. Là encore, la guérison fut complète après adénomectomie.

- en fait, on observe peu de troubles psychiatriques graves en dehors des crises hypercalcémiques où on peut rencontrer des psychoses paranoïdes, des états catatoniques stuporeux très trompeurs qui disparaissent après normalisation calcémique COOPER et SHAPIRA KURT (33).
- DEPLANTE, dans sa thèse (42) rapporte le tableau suivant fonction d'observation : calcémie entre 120 et 160 mg/l : troubles de la personnalité, autour de 160 mg/l : psychose aiguë, entre 160 et 190 mg/l : altérations de la conscience, état confusionnel ou paranoïde avec hallucinations et désorientation, supérieur à 190 mg/l : somnolence et coma.

De toute façon, il est vraisemblable que le terrain psychologique joue un rôle qui rend compte de la tolérance très variable à l'hypercalcémie selon les cas, certains malades présentant des troubles psychiques pour des hypercalcémies modérées alors que d'autres supportent assez bien des chiffres plus importants.

- 6- Citons enfin les présences très rares de tumeur cervicale palpable qui doit plutôt faire soupçonner un cancer qu'un adénome.

Citons à propos l'étude sur la littérature rapportée par MURIE et FERRAND (103) où l'on retrouve 76 cas de cancer sur 109 observations de tumeur.

- 7- Enfin, les troubles cardio-vasculaires pour rappeler que les signes électrocardiographiques sont classiques et liés à l'hypercalcémie.

- 8- Nous serons très brefs sur la crise aiguë hypercalcémique d'origine parathyroïdienne, fort heureusement, complication très rare de l'hyperpara-

thyroïdie, souvent mortelle.

LEROY, FILLASTRE et Coll. (83) et d'autres auteurs ont suggéré le rôle essentiel d'une brusque libération de parathormone à partir de la tuméfaction parathyroïdienne, peut-être favorisée par la nécrose de celle-ci. Le tableau est très grave : asthénie extrême, douleurs abdominales, manifestations neuro-psychiques, déshydratation, tachycardie et hypertension artérielle, hypercalcémie entre 150 et 312 mg/l (!).

Seule l'exérèse chirurgicale d'extrême urgence de la lésion parathyroïdienne, permet de guérir cette redoutable éventualité.

- 9- En conclusion, nous pourrions citer DONGRADI (47) :
"L'intérêt diagnostique des signes cliniques et complications des hyperparathyroïdies primaires, diminue aujourd'hui en raison de la généralisation des dosages systématiques de la calcémie de la phosphorémie".

Si donc, ainsi que l'illustrent nos observations, le diagnostic positif de l'hyperparathyroïdie primaire se fait en tenant peut-être compte des circonstances étiologiques. Il est surtout fonction de l'interprétation clinique appuyée sur la biologie et donc sur le dosage de la calcémie, base diagnostique. Au bout du compte, le point essentiel est aujourd'hui d'affirmer, devant une hypercalcémie et à un moindre degré, une hypophosphorémie, une hypersécrétion de la parathormone.

c - Diagnostic biologique et examens complémentaires :

1- Bilan phosphocalcique :

L'association hypercalcémie-hypophosphorémie-hyper-

calciurie-hyperphosphaturie est caractéristique de l'hyperparathyroïdie.

a) L'Hypercalcémie :

est le signe biologique le plus important et le plus évocateur pour tous les auteurs.

- les techniques de dosage de la calcémie sont nombreuses (complexométrie directe ou indirecte, photomètre à flamme, spectrophotométrie).
- les techniques de prélèvement sont bien codifiées : la calcémie et la phosphorémie seront dosées simultanément le matin à jeun, trois jours consécutifs et ce, si possible sur deux à trois semaines (ondes d'hypercalcémie sur lesquelles nous reviendrons).

Il faut surtout éviter la stase sanguine au prélèvement.

En effet, la stase veineuse créée par l'application prolongée d'un garrot peut majorer la calcémie d'environ 5 mg/l en augmentant la concentration protidique du sang recueilli.

La calcémie se doit d'être un dosage systématique pour tout patient hospitalisé au même titre que la glycémie ou l'urée sanguine ou la numération formule sanguine.

A ce sujet, HAFF et Coll. (70) pratiquant des dosages systématiques du calcium chez tous les hospitalisés au BARNES Hospital à SAINT-LOUIS, aboutissent aux conclusions suivantes :

- fréquence de l'hypercalcémie : 40/1 000
- fréquence de l'hyperparathyroïdie :
I/2 000
- fréquence des malades présentant une hyperparathyroïdie avec symptômes évocateurs : 1/7 000.

OBSERVATION N° I : D..... Nelly.

<u>Date</u>	<u>Ca (Mg/l)</u>	<u>P (Mg/l)</u>
10.II.1971	105	20
12.II.1971	110	29
14.II.1971	113	20
28.4.1972	105	
30.4.1972	100	
8.6.1972	110	25
23.9.1972	106	
24.9.1972	116	
25.9.1972	120	
26.9.1972	112	
27.9.1972	106	

INTERVENTION LE 28.9.1972

29.9.1972	100	36
30.9.1972	96	35
1.10.1972	94	42
2.10.1972	94	46
3.10.1972	96	37
4.10.1972	100	41
5.10.1972	98	39
18.10.1972	98	36

OBSERVATION N° 2 : C..... Solange.

(Hypercalcémie de découverte fortuite
en Mai 1972).

<u>Date</u>	<u>Ca Mg/l</u>	<u>Ps mg/l</u>
2.10.1972	118	21
16.10.1972	112	32
17.10.1972	110	31
19.10.1972	115	31
30.10.1972	115	
31.10.1972	116	
1.11.1972	111	32
10.11.1972	110	
11.11.1972	106	

INTERVENTION LE 14.12.1972

15.12.1972	8	43
16.12.1972	84	
19.12.1972	97	
23.12.1972	96	
5.1.1973	90	
17.4.1973	102	36
16.5.1973	94	22

OBSERVATION N° 3 : D..... Marcel,

<u>Date</u>	<u>Ca Mg/l</u>	<u>Ps Mg/l</u>
25.6.1974	147	25
3.7.1974	142	20
5.7.1974	139	20
6.7.1974	140	32
29.7.1974	120	26
20.8.1974	123	26

INTERVENTION LE 23.8.1974

24.8.1974	100	33
25.8.1974	96	29
26.8.1974	90	30
27.8.1974	89	
28.8.1974	91	39

OBSERVATION N° 4 : S..... René

(Hypercalcémie de découverte fortuite)

15.II.1974	128	23
19.II.1974	107	22
21.II.1974	125	20
18. 3.1975	120	20

INTERVENTION LE 20.3.1975

21.3.1975	100	
22.3.1975	96	
23.3.1975	90	

OBSERVATION N° 5 : P..... Charles.

<u>Date</u>	<u>Ca Mg/l</u>	<u>Ps Mg/l</u>
15.I.1975	97	24
16.I.1975	96	33
20.I.1975	97	

INTERVENTION LE 21.I.1975

22.I.1975	90	
22.I.1975	90	
	I Ca I.V.	
23.I.1975	100	
24.I.1975	95	
26.I.1975	92	

OBSERVATION N° 6 : C..... Yvonne.

9.6.1975	128	28,5
10.6.1975	144	
11.6.1975	117	

INTERVENTION LE 12.6.1975

13.6.1975 (8 H.)	92	
(18 H.)	92	
17.6.1975	90	59
4.9.1975	87	32

Si l'on se réfère aux données de la littérature, on constate que la grande majorité des cas comportent des calcémies entre 105 et 120 mg.

- Dans la mesure du possible, il faudra évaluer la calcémie en fonction de la protidémie. Cette calcémie corrigée (COPE) (35) doit être calculée en rappelant qu'il faut faire correspondre 1 mg de calcium à 1 g de protides. C'est-à-dire que s'il manque 10 g de protides, la calcémie devra être augmentée de 10 mg.
- De même cette calcémie devra être "corrigée" chaque fois qu'il existe une insuffisance rénale, que la clearance à la créatinine s'abaisse au-dessous de 30 ml/mn (nous y reviendrons) ou s'il existe un trouble de l'absorption intestinale du calcium ou de la vitamine D.
- Ce dernier point nous amène à aborder le problème des hyperparathyroïdismes normocalcémiques.

De nombreux auteurs en font état, citent les cas, et ont posé le problème.

LIEVRE et Coll. (89) parlent d'ondes successives de normocalcémie et d'hypercalcémie traduisant des poussées évolutives avec phase de repos intermédiaire correspondant à des variations de sécrétion hormonale.

Ces constatations ont donc conduit à deux types de démarche diagnostique.

- soit répéter les dosages de la calcémie à quelques mois d'intervalle -3 à 4-, si cela ne présente aucun risque pour le malade.
- soit mettre en oeuvre des tests dynamiques (test de perfusion calcique, test aux diurétiques thiazidiques, test au gel d'alumine) -nous le reverrons-.

Citons les chutes brutales de calcémie notées par certains auteurs qui y voient là un processus spontané de nécrose de tout ou partie du tissu tumoral.

Enfin, un mot sur le dosage du calcium ionisé, les résultats sont peu convaincants et discordants selon les auteurs. Il est inutile actuellement de le pratiquer.

b) La Calciurie :

est classiquement volontiers supérieure à la normale chez l'hyperparathyroïdien (300 mg/24 H. chez l'homme, 250 mg/24 H. chez la femme, pour LIEVRE) (82).

L'élévation du calcium urinaire doit être étudiée, comme le préconise LIEVRE (84) pendant trois nyctémères successifs à la fin d'une période de 10 jours de régime hypocalcémique (pas de lait, fromages, choux, choux-fleurs, fruits secs), les urines devant être recueillies dans un bocal débarrassé de toutes traces de calcium et contenant de l'acide chlorhydrique.

Si l'on se réfère à la littérature, on constate que le taux normal est très mal défini, que les taux sont très variables d'un jour à l'autre, qu'une calciurie normale, indépendamment d'une insuffisance rénale, est très fréquente au cours de l'hyperparathyroïdie primaire.

Dans nos observations, on a pu relever les chiffres suivants :

- observation N° 1 : 360 à 442 mg/24 H.
- observation N° 2 : 132 à 350 mg/24 H.
- observation N° 3 : 315 à 358 mg/24 H.
- observation N° 4 : 152 à 197 mg/24 H.

- observation N° 5 : 200 à 252 mg/24 H.
- observation N° 6 : 444 à 499 mg/24 H.

Cependant, les conditions d'étude ont pu y être rarement observées.

En conclusions, on peut constater le peu d'importance pratique diagnostique à ce signe de façon isolée. Il est bien évident que pour peu que les conditions de dosage aient été respectées, c'est un argument de plus quand il est positif, ajouté aux autres signes.

c) La Phosphorémie :

Ce dosage découle d'une des actions les plus particulières de la parathormone qui freine la réabsorption du phosphore dans le tube rénal ce qui fait chuter le phosphore du sérum sanguin.

Certaines précautions sont à prendre, sinon les taux seraient sujets à caution : le malade doit être à jeun (car un régime riche en glucide abaisse la phosphorémie) et le sang doit être immédiatement centrifugé afin d'éviter le passage dans le plasma de phosphates globulaires libérés à partir des esters phosphoriques hydrolysés.

Les taux normaux vont de 27 à 42 mg/l pour LIEVRE (89). Légèrement différents pour les autres auteurs.

Dans nos observations, les taux ont été les suivants :

- observation N° 1 : 20 mg/l.
- observation N° 2 : 21 à 31 mg/l.
- observation N° 3 : 20 à 25 mg/l.
- observation N° 4 : 20 à 23 mg/l.
- observation N° 5 : 24 à 33 mg/l.
- observation N° 6 : 26 à 28 mg/l.

LIEVRE dans une série, sur 100 cas retrouve 64 % des cas avec un phosphore au-dessous de 27.

DESEZE le trouve inférieur à 28 dans 92 % des cas après avoir éliminé les malades présentant une insuffisance rénale.

Cette hypophosphorémie n'est pas caractéristique car ainsi que nous le reverrons, elle se rencontre dans le rachitisme, l'ostéomalacie, certaines carences, certaines tubulopathies (syndrome de FANCONI, diabète phospho-glucidique).

Rappelons que l'insuffisance rénale entraîne une élévation de la phosphorémie en augmentant la rétention sanguine du phosphore.

d) Quant à la Phosphaturie :

On sait que l'hyperparathyroïdisme détermine une diurèse phosphorée et la phosphaturie est donc généralement augmentée dans l'hyperparathyroïdisme. Cependant, l'hyperphosphaturie est un signe secondaire car il demande, pour avoir de la valeur, un régime dosé en phosphore et ceci pendant trois jours précédant l'examen. Il est bien clair que très peu de malades ont été examinés dans ces conditions.

e) Nous insisterons très peu sur le dosage des Phosphatases Alcalines et de l'Hydroxyprolinurie

qui sont élevées dans les formes osseuses.

L'élévation des phosphatases alcalines au-dessus de 6 unités BODANSKI ou 12 unités K.A. semble liée à un accroissement de l'activité ostéoblastique et ostéocytaire et serait donc le reflet de l'atteinte osseuse.

Son élévation est le plus souvent modérée et n'a pas de spécificité.

De même le dosage de l'hydroxyprolynurie, témoin de la dégradation du collagène, mesure la destruction osseuse. On la considère comme franchement pathologique au-dessus de 60 mg/24 H. Cependant, d'après la plupart des auteurs, elle est variable d'un jour à l'autre nécessitant un dosage sur trois jours avec calcul de l'élimination moyenne quotidienne en veillant à éviter pendant le dosage les aliments riches en collagène (gélatine et poisson). Ces conditions lui ôtent beaucoup de son utilité.

f) l'Hypercalcémie :

étudiée par SJOSTROM puis par LICHTWITZ est actuellement pour beaucoup d'auteurs (LIEVRE, DESEZE, THOREN, HODGKINSON) un test précieux car il est indépendant de la calcémie (bien qu'accompagnant l'hypercalcémie le plus souvent) et surtout persiste dans l'insuffisance rénale. Il semble qu'elle illustre l'intervention de la parathormone dans le métabolisme intermédiaire : selon l'hypothèse de NEUMANN, la parathormone enrichit la surface du cristal osseux en ions citrate et favorise ainsi la mobilisation du calcium osseux.

LIEVRE (93) note dans une série de 51 cas, une hypercitrémie supérieure à 25 mg/l dans 70 % des cas.

Il apparaît donc que la citrémie représente un bon élément d'appoint pour le diagnostic de l'hyperparathyroïdie et ceci dans l'ensemble des cas.

g) Parmi les autres Signes Biologiques :

citons les perturbations du métabolisme du magnésium, mais l'interprétation des résultats est dif-

ficile et discordante selon les auteurs.

DE même l'hyperchlorémie plasmatique notée la première fois par WILLS et MAC GOWAN, 1964. Cependant, d'après de récentes études à ce sujet, PALMER (106) : "le rapport de la chlorémie en meq. par litre de plasma et de la phosphorémie en mg pour 100 ml de plasma supérieur à 32 au cours de l'hyperparathyroïdie primaire et inférieur à 32 au cours des hypercalcémies d'autre origine, serait un élément intéressant pour le diagnostic.

Une série est à l'étude dans cette direction actuellement par FENDLER et DONGRADI (57).

2- Examen explorant la fonction parathyroïdienne :

a) Tests dynamiques de la calcémie :

ces tests ont pu être proposés, nous l'avons déjà vu lorsque les dosages ont montré une calcémie normale ou subnormale.

Ces tests sont nombreux et variés et leur interprétation est difficile même en service spécialisé et leur intérêt est très inégal.

Citons le test au phytate ou le test à la vitamine D abandonnés par la majorité des auteurs.

1°) - le test de perfusion calcique mis au point par HOWARD puis KYLE (79) affirmé par MONTSAINGEON se propose de montrer dans l'hyperparathyroïdie primaire l'impossibilité du rein de diminuer la clearance phosphorée dans les heures suivant une perfusion de gluconate de calcium.

Les résultats de ce test sont nettement sujets à caution et parfaitement discordants suivant les auteurs.

BENICHOU et Coll. concluent leur étude sur ce point en écrivant que l'épreuve semble de peu de valeur dans les cas de diagnostic difficile (normo ou justanormo-calcémique) et probablement incapable de séparer les diverses causes d'hypercalcémie (ce qui aurait pu être tout son intérêt).

De plus NORDIN (105) a bien insisté sur son danger à être pratiqué lorsque l'hypercalcémie dépasse 115 mg/l.

2°) - le test à la cortisone, mis au point par DENT, 1956, dans le but de distinguer l'hypercalcémie hyperparathyroïdienne des autres causes d'hypercalcémie. Il consiste en l'administration orale de 100 à 150 mg par jour de CORTISOL ou de Cortisone pendant 8 à 10 jours. Ce traitement normalise l'hypercalcémie de l'hypervitaminose D de la sarcoïdose, de la myélomatose, alors qu'il est sans effet sur celle de l'hyperparathyroïde d'après DENT. Les exceptions sont nombreuses et souvent citées.

Dans la mesure où DENT affirme que ce test n'est pas dangereux, il pourrait avoir une certaine valeur dans les cas d'hypercalcémie d'origine douteuse.

3°) - autres tests

Citons celui aux diurétiques thiazidiques, dont la technique a été établie par ADANS et Coll. (1) qui semble présenter un certain intérêt. Il consiste à faire apparaître l'hypercalcémie dans une hyperparathyroïdie normo-calcémique par augmentation de la résorption rénale du calcium et par stimulation de la sécrétion parathyroïdienne.

Citons aussi le test aux sels d'alumine (lithiagel) qui, en entraînant un blocage du phosphore dans l'intestin montre l'impossibilité pour le rein de diminuer ou d'annuler la clearance phosphorée.

En fait, ces tests sont de réalisation pratique difficile du fait de la nécessité d'appliquer des régimes carencés en calcium et phosphore dans les jours précédant le test.

b) Etude du Métabolisme du phosphore :

1°) - la clearance du phosphore :

La parathormone augmente l'élimination du phosphore par le rein et par conséquent la clearance du phosphore augmente dans l'hyperparathyroïdie.

Particulièrement étudié par KYLE (79) elle semble actuellement être en cours d'abandon pour plusieurs raisons :

- l'apport phosphoré alimentaire doit être rigoureusement contrôlé les jours précédents. La clearance doit être mesurée en régime hypo-phosphoré.
- les techniques de prélèvement étaient importantes : l'épreuve se pratiquait sur deux ou quatre heures; LIEVRE la faisait sur trois heures; le sujet étant à jeun et alité. Les normales ayant été calculées chez 100 sujets normaux : $8,7 \pm 3,6$ ml/mn.

Dans une série de 70 cas, LIEVRE (92) trouva une clearance dépassant 12 dans 71 % des cas.

Dans nos observations les chiffres ont été les suivants :

- observation N° 1 : 27 ml/mn
 - observation N° 2 : 10 - 14,5 ml/mn
 - observation N° 3 : 10,5 ml/mn
 - observation N° 4 : 2,65 ml/mn
 - observation N° 6 : 15,7 ml/mn.
- on sait enfin, que l'insuffisance rénale diminue la clearance du phosphore par diminution de sa composante glomérulaire. C'est pourquoi la mesure de la clearance a été suppléée par :

2°) - la réabsorption tubulaire du phosphore :

A partir du chiffre de phosphore filtré par le rein et du chiffre de phosphore urinaire, on déduit la quantité de phosphore réabsorbé. La mesure de la filtration glomérulaire est effectuée grâce à la clearance à la créatinine endogène. Le taux de réabsorption du phosphore T.R.P. = (en % du phosphore filtré)

$$\frac{\text{clearance du phosphore}}{\text{clearance de la créatinine}} \times 100$$

est en principe abaissé au-dessous de 75.

En réalité, pour beaucoup d'auteurs, c'est un test peu sensible soumis aux aléas de la mesure de la clearance de la créatinine et variant avec la richesse en phosphore du régime.

Pour LIEVRE (93) cette méthode s'est montrée décevante, même avec la correction en fonction du phosphore plasmatique proposée par NORDIN (index d'excrétion phosphoré ou P.E.I.).

3°) - certains auteurs ont pu proposé divers types de rapports qui, à l'usage, se sont révélés porteurs des mêmes inconvénients que les dosages précédents.

- la mesure du rapport phosphore urinaire sur phosphore sanguin qui dépasse 25 dans 41,6 des cas. C'est ainsi que nous avons pu calculer dans nos observations le rapport Pu/Ps :

- observation N° 1 : 30
- observation N° 4 : 26 - 34
- observation N° 5 : 28 - 29
- observation N° 6 : 26

- certains auteurs rouennais : MALLET (94) ont proposé le rapport parathormone sérique/phosphatémie comme élément déterminant du diagnostic d'hyper-

parathyroïdisme primaire. Ce rapport a été nettement contesté depuis par BORDIER et Coll (18),

c) Le dosage de la parathormone :

La découverte des techniques de dosage de la parathormone constitue certainement le progrès le plus important des dernières années dans la pathologie parathyroïdienne.

Mais avant de rassembler tous les arguments biologiques du diagnostic d'hyperparathyroïdisme primaire, nous allons tenter de faire un bref rappel des caractéristiques et des propriétés physiologiques de la parathormone.

1°) Physiologie.

Nous allons nous appuyer là sur des données fournies par LUBETZKI, MOSSE (102).

En 1970, et presque simultanément, NIAL et Coll, et BREWER et Coll. (22) ont déterminé la structure de la P.T.H. bovine. La structure de la P.T.H. porcine fut déterminée peu après. La composition de ces deux hormones est très voisine (chaînes linéaires de 84 A.A.).

La P.T.H. humaine a une formule proche, mais sa structure exacte est encore source de discussion. La fraction biologiquement active est représentée par la portion amino-terminale qui a pu être synthétisée. Pour que l'activité biologique se manifeste, il est nécessaire qu'existe le fragment amino-terminal 1 - 34 pour la P.T.H. humaine.

Les structures secondaires et tertiaires de ce fragment viennent d'être déterminées par BREWER (22). Il semble, d'après ces découvertes que le polypeptide n'ait pas une structure rigide et que des changements dans sa conformation puissent apparaître

lorsque se produisent des modifications de l'environnement aqueux. De plus, il semble que les conformations du fragment amino-terminal de l'hormone naturelle et du polypeptide I - 34 soient différentes. Et ceci peut compliquer l'interprétation des méthodes de dosage radio-immunologique.

2°) - Les méthodes de dosage :

- a- les méthodes de dosage biologique de l'hormone n'ont plus d'intérêt.
- b- la technique de dosage radio-immunologique mise au point par BERSON et Coll. (13) a pris le pas sur toutes les autres. Cette technique est basée sur l'inhibition compétitive de liaison à un anticorps spécifique d'une hormone marquée, selon le même principe que le dosage des autres hormones protéiques.

Il est indispensable de disposer d'une hormone pure pour pouvoir la marquer, sous peine d'obtenir des résultats infidèles. L'hormone est marquée par de l'iode I25 ou I31.

On met en présence : l'hormone purifiée marquée, un anticorps spécifique, une quantité inconnue d'hormone à doser. Une certaine partie de l'hormone marquée se lie à l'anticorps (B). Une autre partie de l'hormone reste libre : fraction (F). Le rapport B/F est fonction de la concentration en hormone de l'échantillon testé.

Le taux normal de l'hormone est de 30 à 120 picogrammes/ml (pg/ml), avec une valeur moyenne de 57 pg/ml. Le taux s'élève au-dessus de 200 pg/ml dans les hyperparathyroïdies. En cas d'adénome prouvé chirurgicalement, d'insuffisance rénale avec ostéodystrophie, les taux sont supérieurs à 200 pg/ml.

Au cours des hypercalcémies paranéoplasiques et des ostéomalacies, les valeurs sont moins élevées. Chez les sujets hyperparathyroïdectomisés, il n'a pas été possible de déceler de parathormone (GUERIS) (66).

L'horaire du prélèvement semble important à préciser (LAMOTTE M. et Coll.) (81) car il existe peut-être un rythme circadien.

Mais ce dosage s'est heurté en pratique à de nombreux obstacles (LUBERTZKI - MOSSE) (102).

- difficulté à obtenir des quantités suffisantes d'hormone humaine pour fabriquer des antisérums. On est aussi conduit à utiliser des systèmes hétérogènes avec antisérum anti P.T.H. porcine, le traceur étant de la P.T.H. bovine iodée. Ce système est utilisable grâce aux réactions croisées qui existent entre les différentes P.T.H.
- surtout hétérogénéité immunochimique de l'hormone plasmatique d'une part, et hétérogénéité immunochimique existant entre l'hormone circulante et l'hormone extraite des adénomes parathyroïdiens d'autre part.

Ce dernier point a abouti à la notion d'un précurseur de la molécule de parathormone : pro-parathormone ou pro-P.T.H.

L'activité biologique de la pro-P.T.H. est environ le tiers ou la moitié de celle de la P.T.H. La pro-P.T.H. ne représentant que 2 à 3 % du contenu en P.T.H. des parathyroïdes. La structure chimique du segment amino-terminal de la pro-P.T.H. a pu être déterminée par POTTS et COHN.

La sécrétion parathyroïdienne est avant tout fonction de la teneur en calcium du milieu ambiant, accessoirement de celle en magnésium (LUBETZKI-

MOSSE). In vivo, quand la calcémie baisse, la sécrétion de P.T.H. augmente rapidement. A forte concentration de calcium, le taux de P.T.H. circulante s'abaisse au point que son dosage devient impossible.

Cette régularisation est extrêmement rapide : la chute de P.T.H. après perfusion de calcium atteint son maximum en 1 à 2 heures; l'élévation après injection d'E.D.T.A. demande 3 à 4 heures.

Ces auteurs concluent que la baisse du niveau calcique a pour conséquence de majorer l'efficacité de conversion de la pro-P.T.H. en P.T.H.

Il semble que le produit des cations $Ca^{++} \cdot Mg^{++}$ ait plus d'importance que la teneur respective en chaque cation. Une quantité minimum en magnésium étant néanmoins indispensable.

L'état sous lequel circule la P.T.H. a donné lieu à de nombreux travaux dont les résultats sont parfois divergeants.

La parathormone I - 84 semble être clivée en plusieurs fragments (au moins 3). Le lieu de cette conversion est discuté : soit périphérique après la sécrétion à proximité des organes-cibles : os, reins, soit au moment de la sécrétion.

3°) - Chez l'hyperparathyroïdien primaire :

Le diagnostic peut être difficile à reconnaître à son tout début, quand l'hypercalcémie et l'hyperphosphorémie sont discrètes ou inversement à la phase évoluée quand l'insuffisance rénale normalise la calcémie et relève la phosphorémie.

D'après plusieurs séries, le pourcentage de cas de diagnostics difficiles est aux alentours de 37 %.

C'est dans ces cas que le dosage de la parathormone prend son intérêt.

Par ailleurs, les dosages de la parathormone prennent de l'utilité pour la localisation et la détermination de la nature des lésions (DOPPMANN J.L. et HAMMOND W.G.) (48).

POTTS et Coll. (III) ont tenté de préciser la localisation des lésions par des dosages de parathormone dans les différentes veines efférentes des parathyroïdes.

Un cathétérisme par voie fémorale veineuse gagne les veines du cou à différents niveaux : veines jugulaires, tronc innominé, veine sous-clavière, et des prélèvements peuvent être faits.

Ceci présente plusieurs intérêts :

- un effet, la découverte d'un taux élevé d'un seul côté et à un endroit donné du système veineux est en faveur d'un adénome dans le territoire de drainage. DOPPMANN et HAMMOND (48) en cathétérisant de petites veines telles la veine thyroïdienne supérieure ou les veines thyroïdiennes moyennes ont pu localiser avec précision des adénomes.
- la découverte de taux élevé à plusieurs endroits et des deux côtés est en faveur d'une hyperplasie primitive.
- enfin, la mise en évidence d'un taux de parathormone plus élevé à la périphérie qu'au niveau du cou serait en faveur d'une parathormone like sécrétion.

Enfin, le dosage de parathormone dans les prélèvements veineux sélectifs par cathétérisme des vaisseaux du cou peut être associé à la phlébographie.

Les travaux récents de BILEZIKIAN (15) puis EISENGERG insistent sur l'importance d'une détermination pré-opératoire de la zone hypersécrétante.

BERNHEIM et Coll. (11) ont effectué des dosages chez 20 sujets dont la clinique et la biologie ne prouvaient pas de manière indiscutable une hyperparathyroïdie primaire.

- chez 5 malades, dont le taux de P.T.H. périphérique est élevé, le cathétérisme permet de confirmer l'hyperparathyroïdie. Dans deux cas, l'élévation homogène traduit une hypersécrétion diffuse, dans trois cas elle est localisée et plaide pour une zone hypersécrétante.
- chez les 15 sujets dont le taux périphérique est trouvé normal, la méthode a permis dans trois cas de découvrir des zones d'hypersécrétion.

4°) - mais le dosage ne résoud pas toutes les difficultés diagnostiques.

- chez la plupart des auteurs, un chevauchement plus ou moins important apparaît entre les sujets normaux et les hyperparathyroïdiens.
- problème des adénomes de petite taille ou des hyperplasies discrètes. Dans les cas limites, tout doit entrer en ligne de compte : taux limite de parathormone plasmatique, modifications même faibles de la calcémie et de la phosphorémie.
- les épreuves dynamiques peuvent parfois sensibiliser le dosage. La sécrétion de parathormone n'est pas freinée par une perfusion calcique lorsqu'on est en présence d'une hyperparathyroïdie primitive par adénome, à la différence des hyperparathyroïdies secondaires qui elles, sont freinées.

Cependant, un petit nombre de cas échappe à cette règle REISS, CANTERBURY (116). Il s'agit dans presque tous les cas d'une hyperplasie à cellules principales. Nous reverrons ultérieurement ce point.

- enfin, tout dépend de l'antisérum utilisé d'où l'orientation des recherches actuelles.

3- Les examens radiologiques osseux :

vont rechercher les caractéristiques classiques de l'hyperparathyroïdie primaire : micro-géodes sous-périostées, géodes à bords limités par un tissu osseux condensé. Ces lésions sont surtout visibles au niveau des phalanges distales, l'extrémité externe des clavicules et le crâne.

Cependant, ces lésions sont difficiles à lire, et retrouvées dans des formes déjà évoluées.

Il semble qu'il est plus fréquent de retrouver des aspects de déminéralisation diffuse du squelette.

Enfin, l'examen radiologique aura à rechercher des dépôts calciques extra-osseux. Il est classique de dire que ces dépôts n'ont aucune spécificité, mais il est intéressant de constater qu'ils constituent un élément d'orientation car ils sont en effet rarement constatés au cours des hypercalcémies néoplasiques.

On les retrouve le plus souvent au niveau :

- du rein : lithiase urétérale, néphrocalcinose,
- des articulations : calcifications ligamentaires, chondrocalcinoïse,
- du pancréas,

- de la prostate,
- de la vésicule biliaire,
- et également, au niveau du cristallin et de la conjonctive.

4- La biopsie osseuse :

Non pas tant la biopsie chirurgicale portant sur une lésion osseuse de type lacunaire ou pseudo-tumorale; elle est peu pratiquée actuellement en fait en raison de la raréfaction des formes osseuses radiologiques.

Que surtout la biopsie osseuse iliaque avec étude quantitative véritable "numération formule de l'os" selon MEUNIER (100), l'os représentant en effet un remarquable appareil d'enregistrement de l'hypersécrétion parathyroïdienne.

La biopsie est réalisée au trocart de BORDIER, sous anesthésie locale, avec si possible prise de deux fragments pour étude sur os normal (conservation dans l'alcool à 80°) et sur os décalcifié (fixation dans du liquide de BOUIN).

La biopsie permet une étude histologique quantitative .

- augmentation presque constante des surfaces de résorption ostéo-classique au-delà de 4,1 %.
- augmentation de la surface des lacunes périostéocytaires qui dépasse 55,8 u2 (sauf en cas de syndrome ostéomalacique associé, DEPLANTE (42)).
- volume absolu osseux le plus souvent normal.

Dans une étude de MEUNIER et Coll. (100) on retrouve une extension des surfaces de résorption au-delà de 4,1 % chez 39 des 40 malades porteurs d'une hyper-

parathyroïdie primaire prouvée chirurgicalement avec écarts maximum 4,4 % - 23,9 %.

- un net élargissement périostéocytaire avec lacune superficielle à 57 u2 chez 35 d'entre eux. Dans les 5 autres cas, les valeurs étaient supérieures à la moyenne des sujets du même âge (avec un maximum de 97,6 u2).
- dans quelques rares cas d'hyperparathyroïdie primaire, l'un des deux paramètres peut ne pas être significativement modifié, mais jamais les deux mesures ne se sont révélées en défaut chez un même malade.
- l'importance de cet examen est mise en lumière par le fait que chez 11 des 40 hyperparathyroïdies primaires où la calcémie la plus élevée était inférieure à 110 mg/l, les données recueillies par l'examen quantitatif du prélèvement osseux ont joué un rôle déterminant pour faire poser l'indication de la cervicotomie.

Dans nos observations, la biologie osseuse a été pratiquée 4 fois sur 5. Dans deux cas, elle était normale (observations N° 2, 5). Dans l'observation N° 3 DU..... Marcel : en technique sans décalcification avec comptage : augmentation des surfaces de résorption à 8 % et de l'ostéolyse périostéocytaire, mais sans ostéoclastes visibles. Dans l'observation N° 4 : SE..... René : augmentation de la surface de résorption et de l'ostéolyse périostéocytaire. Dans l'observation N° 6 CA..... Yvonne : "corticales d'épaisseur moyenne creusées de canaux de Havers élargis. Les travées médullaires sont un peu grêles réalisant un volume osseux de 13,6 % (normal : supérieur à 16 %). Elles sont recouvertes par un très

important inséré ostéoïde réalisant un volume ostéoïde relatif de 6 % (normal : 2 %) et une surface ostéoïde de 20 %, bordée par des ostéoblastes très actifs, alignés, aboutissant à un front de calcification normal. Il existe une augmentation des surfaces de résorption à 6,7 % de la surface totale et 8,3 % de la surface restant calcifiée (normale inférieure à 4 %) "

La moëlle est hyperplasique, avec de nombreuses mitoses normales et de nombreux sidéroblastes. L'aspect évoque une hyperparathyroïde particulière par l'importance de la construction ostéoblastique par rapport à la résorption ostéoblastique relativement discrète.

Au total, l'augmentation des surfaces de résorption ostéoblastique et l'élargissement périostéocytaire sont les deux meilleurs critères histologiques de l'hyperparathyroïdie. De plus, cette étude histologique quantitative représente à l'heure actuelle, en l'absence de dosage de la parathormone, le plus sensible des critères d'hyperfonctionnement parathyroïdien et rend des services considérables en cas d'insuffisance rénale ou d'hypercalcémie limite. La seule source de confusion histologique est représentée par l'hyperparathyroïdie où l'augmentation des surfaces de résorption ostéoblastique est habituelle mais sans augmentation de taille des lacunes périostocytaires.

5- Scintigraphie :

SISSON et BEIER-WALTES, en 1962, ont montré la fixation du cobalt 57 - B.I. 2 sur les parathyroïdes. Puis le produit utilisé fut la méthionine marquée au sélénium 75.

La technique consiste à injecter 8 uc/kg de sélénométhionine marquée, après avoir freiné la thyroïde auparavant par 100 à 200 ug par jour de tri-iodo-thyionine pendant 5 à 6 jours.

DI GUILLIO et Coll. (45) ont groupé une étude portant sur 42 hyperparathyroïdiens.

23 d'entre eux avaient un adénome : dans 13 cas le résultat fut probant, mais dans 10 cas d'adénomes prouvés chirurgicalement, la scintigraphie était normale.

7 malades présentaient une hyperplasie : pour 5 d'entre eux, la scintigraphie fut normale.

Pour MILHAUD (101) les résultats sont décevants puisque dans 2/3 des cas, la scintigraphie reste muette.

Pour MAURY (98), 6 cas où deux furent probants, mais l'intervention devait très facilement découvrir les lésions.

Pour DUBOST (52) : les résultats ne sont démonstratifs que dans un cas sur dix.

Il semble que cet examen ne soit plus guère utilisé actuellement. Toutefois, il pourrait rendre des services dans certains cas particuliers d'adénomes ectopiques (CHIGOT). DI GIVOLIO concluait de même surtout pour la localisation d'adénomes intra-médiastinaux.

Actuellement, certaines expérimentations sembleraient redonner de l'intérêt à la scintigraphie, mais en cours d'intervention : la fixation de sélénométhionine sur les parathyroïdes pathologiques est recherchée à l'aide d'une aiguille reliée à un compteur sonore. La proximité de la glande pathologique entraîne une augmentation des coups. Il semble que cette métho-

de peut avoir un certain avenir, mais nous manquons encore de résultats publiés.

6- Arteriographie :

préconisée par SELDLINGER (122).

L'exploration chirurgicale du cou est difficile. Nous le reverrons. Si bien qu'il paraît souhaitable de posséder une technique de visualisation des tumeurs parathyroïdiennes pour réduire le nombre des cervicotomies négatives. Le but de l'artériographie est de localiser la lésion parathyroïdienne avant l'intervention chirurgicale.

a) - La technique utilisée découle de la vascularisation parathyroïdienne (GAUX J.C. et Coll) (61).

Les parathyroïdes cervicales sont vascularisées par une artériole terminale unique, provenant soit d'une branche terminale de l'artère thyroïdienne inférieure pour la parathyroïde inférieure, soit d'une arcade anastomotique entre thyroïdienne inférieure et supérieure le plus fréquemment pour la parathyroïdienne supérieure.

A noter que cette dernière peut être également irriguée par la branche terminale de la thyroïdienne inférieure, beaucoup plus rarement par une branche terminale de la thyroïdienne supérieure.

Les parathyroïdes en situation médiastinale sont le plus souvent vascularisées par une artériole née soit de l'artère thyroïdienne inférieure, soit de l'artère mammaire interne.

La technique qui semble actuellement la plus utilisée est celle du reflux huméral bilatéral simultané (GAUX et Coll) (61). Elle sera réalisée sous anes-

thésie générale. Le champ radiographique devant couvrir depuis la base du menton jusqu'à la bifurcation trachéale.

b) Résultats :

L'augmentation du calibre de l'artère thyroïdienne inférieure du côté de l'adénome -signe indirect d'orientation- semble témoigner de l'augmentation du flux sanguin du côté de l'adénome.

Dans une étude de 10 cas (CAUX et Coll.), ce signe est retrouvé 6 fois. Dans 7 cas, le diamètre artériel est égal ou supérieur à 2,5 mm alors que normalement il n'excède pas 2 mm et 6 fois la longueur de l'artère est égale ou supérieure à 65 mm.

Il est bien évident que la constatation de ce signe isolé ne suffit pas pour affirmer le diagnostic.

Les modifications du trajet de l'artère thyroïdienne inférieure, en particulier l'ouverture de la deuxième courbe à concavité supérieure est notée une fois sur deux par GAUX.

Les auteurs anglo-saxons n'accordent aucune valeur à ce signe isolé. Pour GAUX, les lobules thyroïdiens périglandulaires, ou un goître nodulaire, peuvent être responsables de cette ouverture, ce qui rend compte dans ces cas de l'intérêt de posséder une cartographie thyroïdienne avant l'angiographie.

Les zones d'hypervascularisation localisées avec aspect en bouquet ou en piqueté, correspondent à la coloration du lacis vasculaire périoadénomateux probablement.

L'opacification de l'adénome est le signe le plus important. GAUX la retrouve 6 fois, mais de manière franche et nette que trois fois. Là encore,

le meilleur moyen de ne pas la confondre avec un lobe thyroïdien est de superposer les radiographies avec la cartographie thyroïdienne.

Dans nos observations, l'artériographie a été effectuée 4 fois.

- observation N° 1 : DE..... Nelly, l'observation de cette malade du Professeur Agrégé BEUVE-MERY a été reprise par GAUX, BISMUTH et FENFLER (61). L'artériographie semblait mettre en évidence un adénome dépendant de l'artère thyroïdienne inférieure droite, mais les images ne sont pas tout à fait typiques : augmentation de taille de l'artère thyroïdienne inférieure légèrement au-dessus de la normale.
L'intervention chirurgicale confirmait la localisation
- observation N° 4 : SE..... René, pas de signes artériographiques évidents d'adénome, alors que l'intervention devait mettre en évidence un volumineux adénome entre oesophage et rachis, prenant naissance au niveau de la parathyroïde inférieure gauche et descendant vers le médiastin.
- observation N° 7 : P..... Gisèle, opacification sélective par cathétérisme de l'artère thyroïdienne supérieure droite et des troncs thyroïdo-cervicoscapulaires droit et gauche : présence d'une opacité importante et localisation pouvant correspondre à un adénome de la parathyroïdienne inférieure gauche sans vascularisation anarchique.
- observation N° 5 : P..... Charles, l'artériographie retrouvait un aspect arciforme à concavité externe de l'artère thyroïdienne droite où se loge une petite zone d'hypervascularisation correspondant à un petit adénome parathyroïdien inférieur droit. Cependant, la cervicotomie fut négative; les parathyroïdes étaient normales sans anomalies histologiques notables.

c) Limites et difficultés :

sont diversement appréciées par les auteurs.

Pour KUNTZ et GOLDSMITH cités par DELAITRE (41), la méthode semble avoir donné des résultats satisfaisants (76 % de succès).

Pour DUBOST et MAURY (52), les résultats furent particulièrement décevants et ils notent 2 accidents (une hémiplegie et un hématome du creux axillaire) et ils préfèrent garder son indication pour des réinterventions prévues comme difficiles.

Pour DEPLANTE et LEJEUNE (43), l'artériographie sélective des artères thyroïdiennes inférieures n'a pas fait la preuve de sa fiabilité : seule la visualisation de l'adénome peut être retenue, les modifications de calibre de l'artère thyroïdienne inférieure étant trop fréquentes chez les individus sains.

Ils notent cependant l'intérêt de pratiquer simultanément une cartographie thyroïdienne et une artériographie bilatérale afin de mieux distinguer ce qui revient à la thyroïde et à la parathyroïde.

Pour FENDLER et DONGRADI (56), la technique qu'il paraît préférable d'utiliser est celle du reflux huméral bilatéral simultané. En effet, la ponction des deux artères humérales au pli du coude met à l'abri des complications dues aux difficultés d'abord des autres sites vasculaires (axillaire). De plus, ne pas monter de sonde pour les artériographies sélectives, évite des complications locales ou à distance. Cependant, la lecture de l'artériographie parathyroïdienne est difficile. Cet examen ne pouvant être un élément de diagnostic positif dans les cas difficiles normocalcémiques, là justement où les adénomes sont de très petite taille.

Ils notent cependant que les soustractions photogra-

phiques améliorent la qualité des images et permettent de voir des parenchymographies parathyroïdiennes qui échappent à l'artériographie.

4) En conclusion.

en dehors du fait que cet examen ne soit pas dépourvu de danger, nombreux sont les cas de faux négatifs et de faux positifs entraînant le chirurgien sur une fausse piste. Les petits adénomes de plus ne sont pas vus.

A ce sujet, CHIGOT pense que c'est un examen difficile à interpréter dans les petits adénomes et que lorsqu'il montre une lésion évidente, le diagnostic opératoire n'aurait pas été difficile.

De même DUBOST écrit qu'on ne peut voir par ces procédés que de grosses lésions posant peu de problèmes chirurgicaux.

- Enfin l'artériographie ne dispense en aucun cas le chirurgien de l'exploration de toutes les parathyroïdes.

2) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire peut se poser dans plusieurs circonstances.

- a) L'hypercalcémie est nette, supérieure à 105 mg/l à plusieurs dosages successifs, autrement dit diagnostic des hypercalcémies.

Un double problème se pose alors :

- faire le diagnostic d'élimination des autres étiologies hypercalcémiques.
- réunir tous les éléments cliniques et paracliniques en faveur de l'hyperparathyroïdie primaire. Ce dernier point ayant été détaillé précédemment.

Les diagnostics d'élimination sont donc :

1- L'hypervitaminose D,

classique chez l'enfant, pouvant s'observer chez l'adulte. Un bon interrogatoire d'une part et l'hyperphosphorémie d'autre part, permettent de diagnostiquer cette intoxication.

2- Le syndrome du lait et des alcalins (syndrome de

BURNETT)

des malades traités par régime lacté, alcalins, poudres calciques pour ulcères gastro-duodénaux. Cependant, l'association est possible (observation princeps de ROGERS et Coll. (120).

3- L'hypermétabolisme à la vitamine D,

serait responsable de l'hypercalcémie idiopathique de l'enfant, et peut-être aussi de

4- La sarcoïdose de BESNIER, BOCK, SCHAUMANN.

La recherche des localisations de la maladie, la radiographie pulmonaire, le test de KWEIM, et dans les cas difficiles, la biopsie osseuse, pourront apporter des éléments au diagnostic (CUSHARD et Coll) (39).

Dans la sarcoïdose, on peut aussi noter une hypercalciurie, une diminution de l'excrétion fécale du calcium. Ces perturbations métaboliques peuvent être à l'origine de néphrocalcinose ou de lithiase calcique.

Les concentrations de parathormone sont anormalement basses, indosables dans cette maladie. Ce fait est retrouvé chez les sujets ayant une hypercalcémie.

Il est important de noter que dans les cas où la parathormone est trouvée élevée, il existe une association avec la sarcoïdose d'un adénome de la parathyroïde ou une hyperplasie.

Ceci fait apparaître l'existence d'un hypoparathyroïdisme fonctionnel chez les malades ayant une sarcoïdose. L'anomalie digestive vis-à-vis du calcium facilitant une absorption intestinale exagérée, y joue donc un rôle. Le traitement corticoïde semble pouvoir faire disparaître cet hypoparathyroïdisme. Selon DENT, ce test doit être pratiqué à raison de 150 mg/jour de cortisone pendant 10 jours au moins.

5- L'hypercalcémie du myélome multiple ou de la métastase osseuse

d'un cancer viscéral sera diagnostiqué sur l'électro-

phorèse des protéines sanguines, la ponction sternale ou la biopsie osseuse et la radiographie du squelette.

- 6- L'hypercalcémie a été trouvée également au cours de l'insuffisance surrénale.

JORGENSEN cité par FENDLER et DONGRADI (56).

- 7- Chez les sujets atteints d'hyperparathyroïdie primitive.

L'hyperthyroïdie serait environ 10 fois plus fréquente que dans la population générale. Les goîtres bénins ou malins sécrétants ou non s'observent avec une plus grande fréquence encore.

Dans la majorité des cas, les deux affections sont découvertes simultanément.

KREMENTZ cité par GHOZLAN (62) trouve 15 goîtres pour 100 hyperparathyroïdies primitives (13 goîtres nodulaires euthyroïdiens, 2 hyperthyroïdies).

LATIMER, sur 38 observations trouve 9 tumeurs thyroïdiennes (1 cancer, 4 hyperplasies, 2 adénomes et 2 antécédents de thyroïdectomie).

BURCHART, sur 23 cas en trouve 10 (8 goîtres euthyroïdiens, 1 cancer, 1 hyperthyroïdie).

HINES, sur 51 cas, trouve 2 cancers, 1 hyperthyroïdie.

FARR sur 100 cas, (en C.A.C.) 5 cancers, 16 nodules bénins.

Les grandes séries de parathyroïdectomie donnent une incidence de cancer thyroïdien de 2 à 10 %.

Ceci dépasse les coïncidences.

ELLENGERG a émis l'hypothèse que l'élévation du calcium plasmatique aurait un effet goïtrigène et prédisposerait la glande thyroïde à une néoplasie.

L'association hyperthyroïdie-hyperparathyroïdie est rare (HAGGAR en 1973 en a dénombré 36 cas publiés).

Dans l'hyperthyroïdie sans hyperparathyroïdie, une minime élévation du calcium plasmatique est assez fréquente (GUILLIEN) (68).

La pathogénie de cette hypercalcémie n'est pas claire mais réside dans un déséquilibre entre le catabolisme et l'accrétion osseuse.

Hypercalcémie et ostéoporose peuvent être présentes, mais la phosphorémie est normale et les signes osseux évocateurs d'hyperparathyroïdie sont absents.

En outre, la réabsorption tubulaire des phosphates est normale et l'hypercalcémie répond aux glucocorticoïdes et surtout au traitement antithyroïdien (GUILLIEN).

L'association vraie des deux affections n'a pas de caractère familial, la cause de l'hypersécrétion de P.T.H. est un adénome, ce qui contraste avec l'hyperplasie parathyroïdienne observée dans la plupart des cas de polyadénomatoïse endocrinienne. D'un autre côté, la cause de l'hyperthyroïdie est une hyperplasie diffuse, un goître toxique multinodulaire ou un simple adénome toxique.

8- COPE (35) rapporte la possibilité d'adénomes avec ostéoporose. Avant le dosage de la parathormone, la biopsie osseuse peut montrer une activité ostéoblastique anormale de l'os.

9- Le diagnostic est beaucoup plus difficile dans les syndromes paranéoplasiques sans lésion osseuse, au cours desquels on peut être amené à proposer devant une hypercalcémie menaçante et difficilement

contrôlable par les traitements médicaux, une cervicotomie avec sternotomie pour être sûr de ne pas méconnaître un adénome parathyroïdien dont l'ablation entraînerait une guérison rapide du malade.

Pour la recherche d'un cancer primitif qui pourrait être responsable de l'hypercalcémie, il faut demander :

- radiographie du thorax,
- transit gastro-duodénal,
- lavement baryté,
- scintigraphie thyroïdienne,
- urographie intraveineuse,
- et tout autre examen, en tenant compte des éléments apportés par l'histoire de la maladie ou l'examen clinique.

En fait, le diagnostic peut être d'autant plus difficile que l'on vient de démontrer qu'il existe au cours des cancers avec hypercalcémie même avec métastases osseuses, une sécrétion de substance à activité parathormonale.

Cependant, le mécanisme de l'hypercalcémie n'est peut-être pas uniquement dû à cette hypersécrétion, puisque la quantité de parathormone sécrétée par la tumeur maligne est beaucoup plus faible que celle sécrétée par un adénome parathyroïdien à calcémie égale. D'autres substances sécrétées par la tumeur ont peut-être un rôle à jouer dans l'explication de l'hypercalcémie.

De plus, il a souvent été noté des associations entre cancer viscéral et hyperplasie ou adénome des glandes parathyroïdes.

Nous allons rapporter à cette place l'observation N° 7.

OBSERVATION N° 7 : P..... Gisèle, 30 ans.

Cette jeune femme a présenté comme antécédents des crises de coliques néphrétiques depuis 1961, marquées par une pyélotomie droite en 1966 avec ablation de nombreux calculs phospho-calciques (à COCHIN); ces épisodes furent suivis d'infection urinaire polybactérienne se soldant par une pyélonéphrite 24 heures après un accouchement en 1967; enfin, par une néphrectomie droite en 1968. Les crises de coliques néphrétiques réapparurent en 1972.

En Mai 1974, elle présente un lumbago brutal qui cède aux antalgiques, puis des lombalgies permanentes peu intenses.

Nouveau lumbago en Juin 1974, un troisième lumbago en Septembre 1974 fait pratiquer une radiographie du rachis à COUTANCES.

Cet examen révèle une ostéolyse du corps vertébral D₁₂ avec disparition du mur antérieur vertébral sans ostéocondensation, cerclant la lacune dont les bords sont un peu flous.

Ces radiographies motivent l'hospitalisation dans le service du Docteur LOYAU au C.H.U. de CAEN le 5 Septembre 1974.

L'examen somatique est sensiblement normal : absence d'amaigrissement, d'asthénie, de signes fonctionnels urinaires.

Les tomographies confirment l'image d'ostéolyse et montrent d'autres lacunes au niveau de L₁, L₂, L₃, L₄.

Le myélogramme est normal.

Le test au strontium montre un maximum pathologique en D_{I2} .

L'immunochimie des protéines sériques met en évidence un processus inflammatoire chronique non spécifique. Absence de paraprotéine.

L'exploration thyroïdienne est normale.

Les troubles phosphocalciques sont nets avec hypercalcémie moyenne à 114 mg/l et hypercalciurie.

La clearance du phosphore est à 20 ml/mn.

l'U.I.V. montre une fonction rénale gauche normale.

Le 25 Septembre, artériographie (Docteur HUMEAU) : opacification sélective par cathétérisme de l'artère thyroïdienne supérieure droite et des troncs thyro-bicervico-scapulaires droit et gauche : présence d'une opacité importante et localisation pouvant correspondre à un adénome parathyroïdien inférieur gauche. Pas de vascularisation anarchique. L'artériographie vertébrale D_{I2} montre l'absence de vascularisation anormale, de tissu tumoral visible et l'absence d'amputation.

L'hypothèse posée est celle d'un adénome parathyroïdien.

La biopsie osseuse est normale, l'examen gynécologique normal.

La malade est mutée le 5 Octobre 1974 dans le service du Professeur EVRARD pour exploration chirurgicale. L'intervention a lieu le 10 Octobre 1974 (Professeur EVRARD).

Compte-rendu opératoire :

- malade présentant des lésions osseuses et une lithiase urinaire faisant soupçonner un syndrome hyperparathyroïdien.

- cervicotomie transversale suivant un pli cutané. Section des muscles sous-hyoïdiens. Dissection des deux lobes thyroïdiens.
- mise en évidence des 4 parathyroïdes : 2 paraissent plus grosses, la parathyroïde supérieure gauche et la parathyroïde inférieure droite. Elles sont prélevées en totalité et envoyées en anatomo-pathologie. Nous ne découvrons pas d'adénome morphologiquement caractérisé. Fermeture.

L'anatomo-pathologiste, Docteur BOREL, décrit :

- la parathyroïde supérieure gauche :
 - o tissu adipeux et tissu parathyroïdien très cellulaire, essentiellement constitués de cellules claires.
- la parathyroïde inférieure droite :
 - o tissu adipeux et tissu parathyroïdien surtout riches en cellules de type principal.
 - o pas de signe de malignité ni de tuberculose.

En conclusion : aspect compatible avec une hyperplasie.

Les suites opératoires semblent simples, la calcémie revient à la normale. La malade rentre chez elle le 22 Octobre 1974 alors que toutes les explorations à la recherche d'une néoplasie primitive sont restées négatives et qu'il est malheureusement impossible d'affirmer si cette hyperplasie est primitive ou secondaire.

La malade est réhospitalisée le 10 Novembre 1974 par son médecin-traitant dans le service du Docteur LOYAU pour hypercalcémie à 174 avec douleurs dorso-lombaires, nausées, vomissements, anorexie, constipation, polydipsie, polyurie, torticolis.

Le 13 Novembre, la malade présente un épanchement pleural dont la ponction montre l'absence de cellules néoplasiques et l'examen cytobactériologique est stérile.

Une thoracotomie est décidée le 21 Novembre (Professeur EVRARD).

Compte-rendu opératoire :

- thoracotomie exploratrice antéro-latérale au bord supérieur de la 5ème côte gauche. Evacuation de 600 cm³ de liquide sanglant. Il existe un envahissement pariétal d'aspect tumoral constitué par des granulations et des taches de bougie entraînant une symphyse à certains endroits, ressemblant à un mésothéliome pleural.
- plusieurs biopsies sont réalisées.

L'examen extemporané révèle qu'il s'agit soit de métastases d'un carcinoïde ou d'une tumeur maligne parathyroïdienne.

Une biopsie de moëlle costale est également pratiquée : sur des frottis riches en éléments hématopoïétiques, présence de rares petits amas de cellules néoplasiques.

L'anatomo-pathologiste (Docteur MANDARD) décrit :

- prolifération néoplasique de petites cellules cubiques arrangées en alvéoles pleines, à noyaux relativement réguliers, mais souvent hyperchromatiques dans un cytoplasme pâle.
- Les alvéoles sont séparées par des capillaires de type sinusoides et, il existe par endroits des différenciations microvésiculaires. Dans d'autres places, l'infiltration néoplasique se fait de façon plus massive, plus diffuse, dans une fibrose discrètement inflammatoire. Il existe de vastes plages de nécrose.

Le fragment parvenu ultérieurement présente le même type de lésions.

Cette lésion est compatible avec une tumeur présumée maligne d'origine parathyroïdienne et si l'hypothèse évoquée en extemporané de carcinoïde paraît exclue sur l'examen en paraffine, l'hypothèse d'un épithélioma métastatique d'origine parathyroïdienne ou glandulaire reste toujours soulevée.

Les suites opératoires sont difficiles, suivies en réanimation.

Un dosage radio-immunologique de la parathormone est pratiqué le 18 Décembre 1974 dans le service du Professeur MILHAUD (SAINT-ANTOINE) : 0,42 mg/ml, donc diminution du taux circulant de l'hormone immuno-réactive (valeur normale : 0,60 mg/ml).

Depuis sa sortie du service, aucune nouvelle. Décès probable (pas de vérification anatomique possible).

Pour cette observation, nous n'avons aucune certitude diagnostique.

b) L'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale :

I- Définition :

Elle est définie par ALBRIGHT comme un état où les besoins de l'organisme en hormone parathyroïdienne sont accrus. Deux facteurs jouent un rôle important : la diminution de l'absorption intestinale du calcium par trouble du métabolisme de la vitamine D et la rétention phosphatée.

Il a été montré que l'ostéodystrophie rénale comprenait

essentiellement deux types de lésions le plus souvent associées à des degrés divers chez le même malade : l'ostéomalacie et l'hyperostéoblasie par hyperparathyroïdisme secondaire.

2- Anatomie - pathologie :

Au niveau des parathyroïdes, macroscopiquement dans les cas types, augmentation de volume des quatre glandes, ou parfois seulement de une ou deux.

Histologiquement, il y a diminution des cellules graisseuses qui ont tendance à disparaître totalement, étant remplacées par les cellules glandulaires. L'hyperplasie est réalisée par la multiplication de cellules glandulaires de taille normale ou peu augmentée. Il existe par ailleurs un nombre plus ou moins important de cellules oxyphiles.

Cette hyperplasie secondaire se différencie classiquement (BAGLIN) (7) de l'hyperplasie primitive, faite de cellules plus volumineuses, plus claires, dont le cytoplasme contient de nombreuses vacuoles et où les cellules oxyphiles sont rares. Cependant, il est des cas où cette distinction est difficile, voire même impossible.

Au niveau osseux : intérêt ici de la biopsie osseuse qui dans les formes avec hyperparathyroïdisme dominant, montre une augmentation des surfaces de résorption et du nombre des ostéoblastes ainsi que du nombre des lacunes périostéocytaires en phase d'ostéolyse.

3- Physio-pathologie :

L'hypersécrétion de parathormone au cours de l'insuffisance rénale chronique semble surtout secondaire à l'hypocalcémie, elle-même relevant de deux mécanismes principaux : l'existence d'un bilan calcique négatif

par diminution de l'absorption intestinale du calcium et d'autre part l'élévation de la phosphorémie.

Sans entrer dans trop de détails, car les connaissances dans ce domaine sont encore insuffisamment établies, l'absorption intestinale du calcium semble obéir à un double processus : absorption active ou facilitée au niveau du duodéno-jéjunum et successivement diffusion passive au niveau de l'iléon. Les métabolites du cholécalférol augmenteraient l'absorption active du calcium, surtout semble-t-il (BAGLIN, FENDLER) en facilitant l'entrée du calcium dans la cellule intestinale grâce à une synthèse accrue d'une protéine-vecrice et d'une A.T.P.ase calcium dépendante qui agissent au niveau de la membrane luminale de la cellule. Ils pourraient également agir en augmentant l'extrusion active du calcium à la partie basale de la cellule. Du cours de l'I.R.C., la production du 1,25 dihydroxycholécalférol semble très perturbée et l'administration de faibles doses de ce métabolite semble corriger l'absorption intestinale du calcium.

Par ailleurs, au cours de l'I.R.C., il y a réduction du nombre de néphrons fonctionnels, ce qui baisse la phosphaturie, et par là il y a rétention phosphorée et hyperphosphorémie. Cette hyperphosphorémie abaisse la concentration du calcium total plasmatique et du calcium ionisé et entraîne une hypersécrétion de P.T.H. La P.T.H. diminue le taux de réabsorption des phosphatases au niveau des néphrons fonctionnels. La phosphaturie de chaque néphron augmente parallèlement à la destruction néphronique et la phosphaturie globale redevient normale. La phosphorémie et la calcémie se normalisent au prix d'une hypersécrétion de P.T.H.

4) Symptomatologie :

Les signes osseux sont inconstants et tardifs.

L'existence de signes généraux (asthénie, anorexie, nausées) est généralement contemporaine d'une hypercalcémie.

Des troubles psychiques peuvent apparaître.

En fait, les signes les plus fréquents et les plus précoces sont en rapport avec les calcifications ectopiques.

- la peau où elles entraînent un prurit souvent majeur,
- les articulations (chondrocalcinose),
- l'oeil et essentiellement la conjonctive et la cornée,
- les artères entraînant parfois une ischémie distale.

5) Biologiquement :

La calcémie est le plus souvent abaissée mais moins que dans les formes ostéomalaciques.

Elle peut être aux alentours de la normale ce qui doit éveiller l'attention sur un hyperparathyroïdisme chez un malade ayant une I.R.C.

Dans son interprétation, il faut tenir compte rappellons-le, du chiffre des protides et du phosphore sanguin.

La phosphorémie est élevée mais de façon variable. Les phosphatases alcalines sont élevées.

En dehors du dosage radio-immunologique de la P.T.H., qui montre des taux très élevés, les autres examens biologiques ont moins de valeur.

6- Le traitement est constitué de deux volets :

- Médical :

il tend à élever la calcémie par augmentation des apports calciques alimentaires, par l'augmentation de la teneur en calcium du bain de dialyse chez les sujets en hémodialyse chronique, et par l'administration de vitamine D ou apparentés; par ailleurs, il tend à baisser la phosphorémie par la diminution de l'apport alimentaire en phosphore, l'augmentation de l'efficacité des dialyses, l'administration de gel d'alumine surtout.

- Chirurgical :

il consiste à ramener à la normale la masse de tissu parathyroïdien sécrétant : d'où la parathyroïdectomie des 3/4 ou même des 7/8 en veillant à laisser du tissu parathyroïdien bien vascularisé (pour éviter une nécrose de la parathyroïde restante) afin d'éviter la survenue d'une insuffisance parathyroïdienne sévère.

3) DIAGNOSTIC OPERATOIRE :

Le traitement de l'hyperparathyroïdisme primitif consiste dans l'extirpation chirurgicale de la lésion parathyroïdienne causale habituelle, l'adénome parathyroïdien ou dans la résection subtotale des parathyroïdes en cas d'hyperplasie diffuse.

LIEVRE (84) rapporte les tentatives de traitement médical par administration de calcium pour compenser la perte calcique ou d'autre part, comme en étude de DENT, par administration de phosphate disodique. Mais ce sont plutôt des expériences physiologiques que de réelles thérapeutiques.

a) ANATOMIE CHIRURGICALE :

Nous allons tout d'abord citer quelques particularités d'anatomie chirurgicale notées par les auteurs.

- CHIGOT (27) note que la description classique est, en fait, trompeuse, et que les parathyroïdes sont groupées, moins écartées l'une de l'autre. Par ailleurs, on trouve toujours une parathyroïde derrière le pôle inférieur du lobe latéral, et souvent l'autre à un centimètre au-dessus, quelquefois plus haut, derrière l'union du I/3 supérieur et du I/3 moyen. De plus, on ne trouve jamais des parathyroïdes groupées derrière le lobe supérieur (ces dispositions étant bien expliquées par l'embryologie).

Rappel embryologique :

Les parathyroïdes dérivent des 3ème et 4ème poches bronchiales. La 3ème poche donne la parathyroïde III et le thymus; la 4ème poche la parathyroïde IV et les corps ultimobranchiaux appelés classiquement thyroïdes latérales et qui, en réalité, perdent toute individualité anatomique, la glande thyroïde provenant en totalité de l'ébauche médiastino-pharyngée (voir figures jointes).

CHIGOT (27) "fait essentiel, il se produit une étape très importante caractérisée par la déflexion cervicale et la descente du coeur et des gros vaisseaux.

A ce moment, la parathyroïde III, comme si elle était entraînée par l'ébauche thymique, descend plus ou moins bas, tandis que la parathyroïde IV se laisse croiser.

Le croisement embryologique explique le groupement plus ou moins serré, plus ou moins lâche, des deux parathyroïdes inférieure et supérieure. Il faut comprendre que la parathyroïde inférieure P.III peut être très basse, thoracique même, puisqu'elle fait partie du même complexe que le thymus, mieux, c'est parfois dans la courbe thymique, vestige adulte du thymus qu'il faut aller la chercher.

Le croisement embryologique fait aussi comprendre que la parathyroïde supérieure P.IV n'est jamais très haute puisqu'elle vient d'en bas, retenue par ce croisement et n'ayant pas l'occasion d'être entraînée par une poussée embryologique supérieure".

Le nid du groupe parathyroïdien principal est situé dans l'épanouissement de l'artère thyroïdienne inférieure, derrière la partie inférieure du lobe thyroïdien latéral, c'est là, pour CHIGOT, qu'on trouve la majorité des adénomes, ou si ceux-ci ont émigré, leur pédicule.

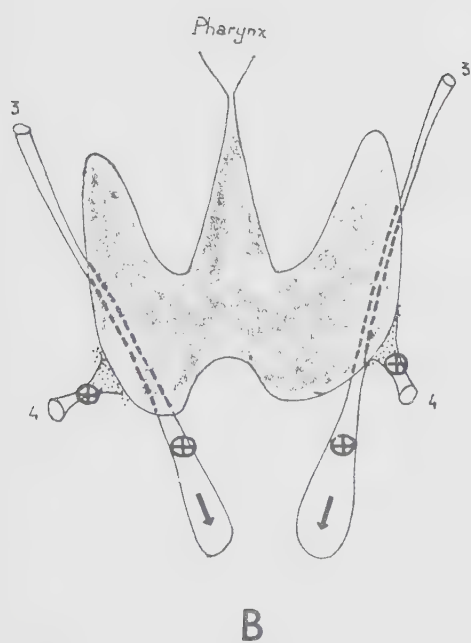
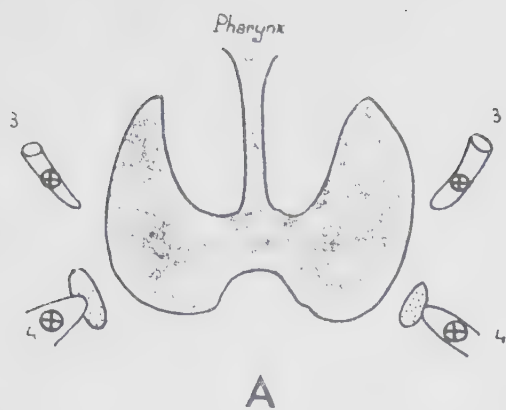


FIGURE EMBRYOLOGIE (CHIGOT)

3 - complexe de la troisième poche (thymus + parathyroïde 3)

4 - complexe de la quatrième poche (corps ultimo-branchio et parathyroïde 4)

Le cors thyroïde dérive en entier d'une ébauche pharyngée,
Le complexe 3 s'étend vers le bas. La parathyroïde 3 devient inférieure en suivant la coulée thymique. Les corps ultimo-branchiaux (en pointillé) s'accolent au corps thyroïde. La parathyroïde 4 est en place. Elle devient supérieure par rapport à la parathyroïde 3, mais sans remonter sensiblement.

- DUBOST (50) insiste sur cet aspect de la question après avoir colligé un très grand nombre de cas de la littérature. Pour lui, la topographie est éminemment variable ce qui est mis en lumière par les difficultés opératoires.

- .. les parathyroïdes supérieures ont un siège assez fixe derrière le pôle supérieur de la thyroïde, à hauteur du cartilage cricoïde au-dessus et en arrière du point de pénétration du nerf récurrent dans le pharynx.
- .. les parathyroïdes inférieures ont un siège plus antérieur et aussi plus étendu en hauteur, une fois sur deux, le siège est juste derrière le pôle inférieur de la thyroïde.

Ces auteurs insistent sur deux éléments fondamentaux à savoir les rapports avec la capsule du corps thyroïde et leurs connexions vasculaires.

Si l'on met à part les exceptionnelles situations intra-thyroïdiennes, la parathyroïde a une capsule propre, qui se traduit pour le chirurgien par un plan de clivage exsangue entre elle et la capsule du corps thyroïde.

La parathyroïde, qu'elle soit saine ou adénomateuse a très souvent des connexions graisseuses : une frange ou une foliole graisseuse, décrite par BARRAYA l'encapuchonne souvent en partie, et ceci peut être à la fois un repère pour découvrir la glande et une gêne pour son identification.

Les parathyroïdes inférieures sont toujours vascularisées par l'artère thyroïdienne inférieure. Les parathyroïdes supérieures également dans 88 % des cas pour DUBOST. Dans 12 % par la thyroïdienne supérieure ou d'une arcade entre supérieure et inférieure. La glande reçoit une seule artère dite terminale au niveau de

son hile, ne se divisant qu'à l'intérieur de la glande.

VIRENQUE et GAUBAT (129) ont montré que les dispositifs artériels peuvent être variables. En effet, une glande parathyroïde peut être vascularisée par deux pédicules différents et un seul pédicule peut vasculariser les deux parathyroïdes homolatérales.

Les veines forment un riche réseau anastomotique superficiel qui se draine par une seule veine parathyroïdienne.

Les lymphatiques sont à l'origine indépendants de ceux du corps thyroïde, puis se drainent comme eux vers la chaîne jugulaire interne.

Enfin, la parathyroïde reçoit une triple innervation issue de la chaîne sympathique cervicale, du récurrent et du réseau nerveux péri-vasculaire.

b) TECHNIQUE :

La technique chirurgicale a été magistralement décrite par DUBOST (50) et CHIGOT (28).

Nous n'en résumerons que les grandes lignes :

La cervicotomie est pratiquée sous anesthésie générale avec intubation, le malade ayant le cou en hyperextension.

L'incision est transversale, un peu plus basse que l'incision de KOCHER classique du fait de la prédominance du siège inférieur des adénomes (CHIGOT). Après l'incision des peauciers, section de l'aponévrose cervicale superficielle, des muscles sterno-cléïdo-hyoïdiens.

En relevant tout doucement ces derniers, on met en évi-

dence les lobes thyroïdiens et on peut ainsi les mobiliser pour "arriver dans le complexe neuro-vasculo-thyroïdien qu'il faut démêler" (CHIGOT).

DUBOST et CHIGOT commencent toujours l'exploration du côté gauche et du pôle inférieur, siège le plus fréquent des adénomes.

En fait, le plus important c'est la méthodicité qui rend possible une exploration soigneuse, complète et donc efficace. L'hémostase devra être à tout moment parfaite tout au long de l'intervention, permettant ainsi une analyse macroscopique de toute la région.

Dès lors, la marche à suivre du chirurgien se doit d'être parfaitement réglée :

- 1- au terme de cette première exploration, la recherche est négative : les parathyroïdes sont ou normales d'aspect ou invisibles. L'exploration doit être refaite minutieusement et parfois découvrir un adénome très petit.
- 2- mais cette nouvelle exploration peut à son tour être négative : les quatre glandes sont vraiment d'aspect normal ou restent invisibles :
 - poursuite de l'exploration par la recherche des glandes parathyroïdes ectopiques
 - rétro-oesophagiennes
 - dans le médiastin supérieur
 - dans la loge thymique.
- 3- si cette ultime recherche est positive : la lésion est ôtée. Mais si cette recherche est négative, se pose alors le problème de la STERNOTOMIE dans les cas où le diagnostic semble cependant formel.

Cependant, l'exploration médiastinale ne doit être faite pour la plupart des auteurs, que dans un second temps.

Survenant après une dissection longue du cou, elle n'est pas de ce fait pratiquée dans les meilleures conditions. De plus, cette exploration n'est pas dénuée d'un risque vital : CHIGOT a eu dans les suites de six sternotomies un décès et une détresse respiratoire réversible.

Techniquement, on peut pratiquer une sternotomie haute avec refend dans le troisième espace inter-costal ou mieux, une sternotomie médiane totale, rapide à réaliser et seule donnant un jour convenable en raison de la possibilité de siège ectopique de parathyroïdes bassituées.

L'exploration doit commencer par les débris thymiques, puis la graisse de la loge thymique jusqu'au péricarde.

La dissection doit porter essentiellement sur le médiastin antérieur.

c) RESULTATS - OBSERVATIONS :

Les situations anatomiques des adénomes parathyroïdiens ont été très variables.

Observation N° 1 :

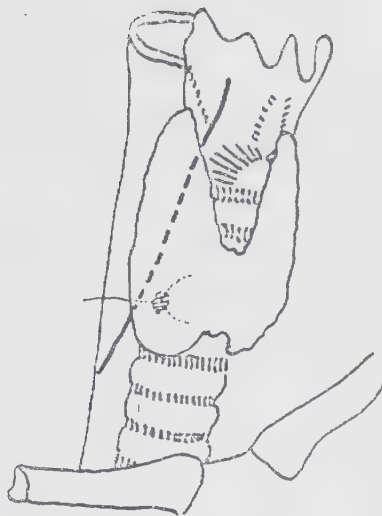
adénome appendu à la parathyroïde inférieure droite au-dessus et en dehors du croisement de l'artère thyroïdienne inférieure droite et du récurrent. Cet adénome était vascularisé par une artériole venant de l'artère thyroïdienne inférieure droite.

Observation N° 2 :

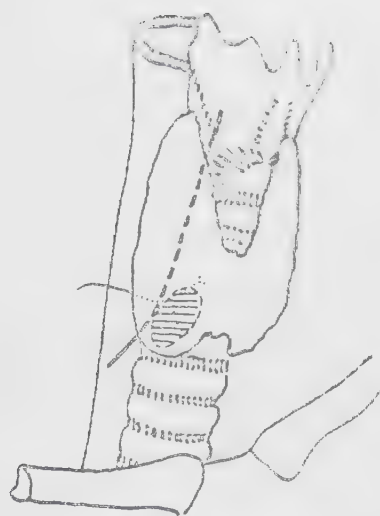
adénome appendu à la parathyroïde inférieure droite près de l'épanouissement des branches de la thyroïdienne inférieure.



Obs. 1. (10x6)



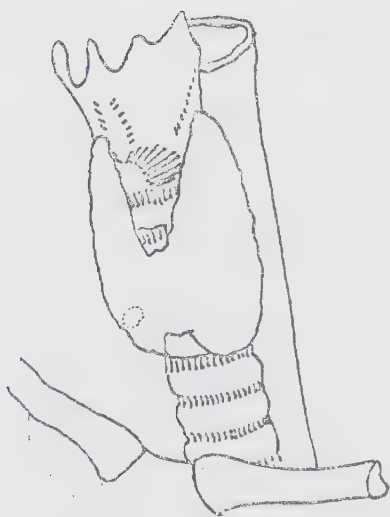
Obs 2 (6x4).



Obs 3. (20x10)



Obs 4. (40x20)



Obs 5.. ? .



Obs 6 (30x15)

Observation N° 3 :

volumineux adénome dans la zone d'élection de la parathyroïde inférieure droite.

Observation N° 4 :

adénome très volumineux, très profond entre l'oesophage et le rachis (4 cm x 2 cm) prenant naissance au niveau de la parathyroïde inférieure gauche et descendant vers le médiastin.

Observation N° 6 :

à droite et en arrière, on découvre une tuméfaction de 3 x 1 cm appendue à une branche artérielle issue de l'artère thyroïdienne supérieure.

d) UN MOT SUR LE REPERAGE PER-OPERATOIRE PAR LE BLEU DE TOLUIDINE :

KLOPPER et MOE en 1966 constatèrent que le bleu de Toluidine colorait l'estomac, le pancréas et les parathyroïdes.

Depuis, de nombreuses études expérimentales et cliniques ont été entreprises.

Deux techniques restent à retenir :

- soit l'injection per-opératoire de 3 ml de la solution à 1 % dans l'artère thyroïdienne inférieure,
 - soit perfusion intra-veineuse de 7 à 10 mg/kg dans 500 ml de sérum physiologique, à passer en 5 heures (technique de SINGLETON) (127).
- Au-dessus de 5 mg/kg, la coloration n'est pas obtenue.
Au-dessus de 10 mg/kg, un risque toxique notamment cardiaque existe.

Il semble néanmoins utile d'émettre quelques réserves sur son utilisation.

- d'une part, les seuls éléments réellement colorés semblent être des adénomes parathyroïdiens.
- d'autre part, des accidents ont été rapportés après utilisation du bleu de Toluidine - cité par MAURY (98).
 - .. MATQUE et TODD, un cas d'agranulocytose mortelle
 - .. PRIDGIN, un arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire.
 - .. SINGLETON également.

Le bleu de Toluidine a en effet une action toxique directe sur le myocarde avec apparition d'extrasystoles ventriculaires, allongement des espaces PR et ST et inversion de l'onde T.

Ce produit possède également une neurotoxicité réversible.

Il s'ensuit que l'utilisation du bleu de Toluidine doit être proscrite chez des cardiaques et de toutes façons, faite avec une surveillance oscilloscopique.

e) LES SUITES OPERATOIRES SONT EN GENERAL SIMPLES,

en dehors de quelques manifestations tétaniques facilement prévenues ou jugulées.

La reminéralisation osseuse s'observe généralement en quelques mois.

Mais le danger majeur réside dans l'évolution des lésions rénales éventuelles.

- la lithiase cesse habituellement d'évoluer.
- la néphrocalcinose est en règle définitive et surtout l'évolution de l'insuffisance rénale organique est imprévisible.

--

4) DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

a) PATHOLOGIE :

Certains auteurs anglo-saxons ont étudié (GILMOUR et MARTIN) les modifications morphologiques et histologiques en fonction de l'âge.

- Chez l'enfant, la glande ne comprend pratiquement que des cellules principales en plages ou en cordons. Peu de cellules graisseuses et absence de cellules oxyphiles.
- Peu à peu, les cellules graisseuses vont augmenter en pourcentage ainsi que les cellules oxyphiles apparaissant à la puberté.
- Pour évaluer le degré d'activité d'une glande parathyroïdienne, il faut évaluer le nombre de cellules principales par rapport au stroma, aux cellules graisseuses et au parenchyme des cellules oxyphiles considérées comme non fonctionnelles.

La lésion la plus fréquemment rencontrée est l'adénome (90 % des cas environ en se référant aux grandes séries de la littérature). Cependant, selon les données récentes, certains auteurs (HAFF et Coll.) (70) puis REISS et CANTERBURY (115) contestent l'importance de ce pourcentage.

I- L'adénome,

Unique (85 %) ou multiple (5 %) typiquement brun orangé ou chamois, de forme variable, encapsulé, de

consistance molle et élastique.

Taille et poids sont très variables. Il y a cependant souvent une corrélation entre le poids de l'adénome et la calcémie.

Rappelons ici les 5 % d'adénomes doubles ce qui implique l'exploration des autres parathyroïdes après la découverte d'un adénome, d'autant que la calcémie est élevée.

Microscopiquement, l'adénome est pratiquement toujours entouré d'une mince capsule fibreuse, les cellules constituant l'adénome sont souvent de grande taille.

Les cellules principales sont les plus fréquentes, claires ou sombres avec un cytoplasme riche en granulations.

Les grandes cellules claires sont plus rares.

Enfin, les cellules oxyphiles sont peu nombreuses.

Selon la prédominance de telle ou telle cellule, on définit un adénome à cellules claires, à cellules principales ou à cellules oxyphiles en sachant qu'il existe aussi des adénomes à cellule mixtes.

L'adénome a pour caractéristiques :

- d'une part, la prolifération cellulaire, la vascularisation très importante, la disparition des adipocytes.
- et d'autre part, l'existence d'anomalies nucléaires en particulier anisocaryose marquée avec noyaux picnotiques ou géants, bourgeonnant avec pratiquement pas de mitoses. Si bien que ces aspects peuvent en imposer pour un processus malin pour un œil non averti.

- 2- L'hyperplasie primitive à cellules principales,
a l'aspect d'adénomes multiples, frappant toutes
les parathyroïdes (décrite par COPE). Certains
auteurs pensent que l'hyperplasie de COPE n'est
pas différente des adénomes multiples.

Cependant, un certain nombre de critères sont à re-
tenir dans l'hyperplasie :

- il n'existe jamais de tissu parathyroïdien sain au
pourtour d'une glande hyperplasiée.
- les cellules graisseuses, certes rares, sont néan-
moins répandues régulièrement dans la glande.

A noter que de nombreux auteurs ROTH, HOEHN, BEAHR, WOOLNER (cités par MAURY) (98) rapportent l'existence de capsules sur ces glandes hyperplasiées. C'est pourquoi ils ont proposé de nommer cette hyperplasie: "HYPERPLASIE PRIMITIVE ADENOMATEUSE".

- 3- L'hyperplasie primitive à cellules claires,
est la plus fréquente et la plus anciennement con-
nue. les cellules qui la composent sont typiques :
ce sont de grandes cellules claires avec un cytoplas-
me vacuolaire. Il n'y a ni adipocytes, ni cellules
oxyphiles.

- 4- Le carcinome parathyroïdien ,

est souvent diagnostiqué sur les caractères macroscopiques des lésions : l'aspect irrégulier, l'adhérence fréquente aux organes du voisinage et aux différents plans, enfin la consistance dure et irrégulière sont évocateurs.

Le diagnostic histologique en est difficile. Plusieurs éléments plaident en faveur du carcinome :

- l'invasion intra-tumorale par des cloisons conjonctives épaisses et irrégulières, venant de la capsule (critère de CASTLEMAN).
- surtout l'existence de nombreuses mitoses à fortiori atypiques.
- l'envahissement des parois lymphatiques et vasculaires ou du parenchyme thyroïdien par des cellules tumorales.

Néanmoins, dans certains cas, c'est l'évolution qui apporte le diagnostic -la survenue d'une récurrence précoce, le développement des métastases viendront éclairer le doute histologique-.

b) LIMITES ET DIFFICULTES :

insistons ici sur l'importance de l'examen extemporané qui dictera la conduite opératoire du chirurgien.

Le diagnostic histologique est parfois facile devant un tissu de type endocrinoïde.

Un certain nombre de difficultés peuvent se présenter :

- aspect pseudo-thyroïdien d'un adénome de type vésiculaire,
- enfin, rappelons qu'en dehors de signes d'envahissement locaux, macroscopiques, le diagnostic du carcinome est extrêmement difficile à porter à l'examen extemporané.

C O N C L U S I O N

Au terme de cette étude un peu confuse peut-être, que peut-on tirer comme enseignement ?

Les six observations d'adénome parathyroïdien dont nous disposons reflètent assez bien l'éventail des séries statistiques de la littérature.

Les six interventions ont été décisives et parfaitement réussies.

Les adénomes ont été ôtés et les suites opératoires à court terme et à long terme ont été très simples.

Ces sujets sont guéris sans séquelles pratiquement, en dehors d'une ostéoporose modérée résiduelle dans l'observation N° 3, le recul étant encore insuffisant dans le cas de l'observation N° 6.

Nous avons pu constater que l'asthénie est pratiquement constante dans nos observations, et extrêmement fréquente dans la littérature, devenant peu à peu le premier signe révélateur. La difficulté réside dans la banalité en tant que signe clinique. Le problème se pose ici au niveau du médecin généraliste et donc de la nécessité de son information.

Ce signe est en effet très rarement rapporté à sa cause de façon précoce. Il faut savoir éviter le piège des "toniques" généraux et "reconstituants" pharmacologiques et adopter l'attitude d'une calcémie quasi-systématique dès l'instant où un bilan biologique est demandé, type N.F.S.....

Autre signe banal : la soif nocturne, souvent omise d'être rappelée par les malades eux-mêmes. Nous en avons signalé la physiopathologie.

La lithiase rénale est toujours le signe fondamental, les mécanismes de cette lithogénèse étant encore imparfaitement connus. Rappelons la rareté de plus en plus accentuée de la néphrocalcinose et de l'insuffisance rénale chronique séquellaire.

La pathogénie de l'ulcère gastro-duodéal (observation N° I) est difficile à établir. Les travaux n'ont pas encore donné de résultats formels de même pour la pancréatite, complication classique.

Rappelons que les formes les plus sévères d'hyperparathyroïdie primaire sont celles avec signes osseux.

Enfin, nous avons passé en revue les descriptions classiques, des troubles psychiques et cardiovasculaires, de même que les cas très rares d'hyperparathyroïdie aiguë.

Nous avons ensuite insisté sur l'importance et la valeur de la calcémie. C'est le signe biologique le plus fiable en sachant "corriger" sa valeur en fonction de la protidémie ou d'une insuffisance rénale. Compte-tenu de ces restrictions, c'est le signe fondamental. La calciurie et la phosphaturie ne peuvent acquérir une valeur qu'en fonction des conditions de dosage extrêmement rigoureuses et constantes ce qui est peu réalisé dans la pratique courante (en particulier régime préalable).

Enfin, la citrémie est un test précieux. D'autres valeurs biologiques sont à l'étude actuellement, en particulier au niveau de la chlorémie.

Les tests dynamiques sont nombreux et variés, et ceci illustre une interprétation difficile et un intérêt limité.

De même, au niveau de l'étude du métabolisme du phosphore où, régime alimentaire, technique de prélèvement, correction en fonction des autres paramètres rendent la réalisation pratique difficile et aléatoire.

Le dosage radio-immunologique de la parathormone, nous l'avons vu, semble présenter beaucoup d'intérêt mais les difficultés sont nombreuses et il n'a pas résolu tous les problèmes. L'intérêt de son dosage réside dans les cas de diagnostic difficile, à savoir maladie à son début, hypercalcémie discrète, hypercalcémie non parathyroïdienne.

Puis, nous avons insisté tout particulièrement sur la biopsie osseuse, examen très précieux, pouvant à lui seul poser l'indication de cervicotomie exploratrice.

Quant à l'artériographie, nous avons voulu montrer qu'elle n'a jamais été concluante dans notre expérience car en effet, cet examen est difficile à interpréter dans les petits adénomes et par ailleurs, lorsqu'il montre de grosses lésions, il y a peu de problèmes chirurgicaux. De toute façon, cet examen ne dispense en aucun cas le chirurgien de l'exploration de toutes les parathyroïdes.

La scintigraphie n'ayant conservé un intérêt que dans les cas limites d'adénomes ectopiques, en particulier médiastinaux.

Nous avons insisté au chapitre du diagnostic différentiel sur le difficile problème des syndromes parnéoplasiques avec sécrétion de substance à activité prathormonale.

Nous sommes passés rapidement sur le problème de l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale que nous avons exclue du cadre de cette étude. Nous avons noté cependant les difficultés anatomo-pathologiques pour la distinction entre hyperplasie primitive et secondaire, ce qui rend parfois le problème thérapeutique difficile.

Après un rapide rappel embryologique, nous avons passé en revue l'anatomie chirurgicale et les grandes lignes de la technique opératoire avant de proposer une démarche opératoire qui nous semble logique.

Enfin, nous avons cité les différents cadres histologiques.

Nous souhaitons croire que cette étude puisse servir à une mise au point utile en situant les différents problèmes non encore résolus quant au diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire.

~ ~ ~

B I B L I O G R A P H I E

- I - ADAMS P., CHALMERS T.M., HILL L.F.
Idiopathic hypercalciurie and hyperparathyroidism.
Britt. Mod. J. 1970, 4, 582 (Summ. Rev. Prat. 12 2025).
- 2 - ALBRIGHT F., AUB J.C., BAUER W.
Hyperparathyroidism.
J.A.M.A., 1934, 102, 1276.
- 3 - ARNAUD C.D.
Parathyroid hormon : coming of age in clinical medecine.
An. J. Med. 1973, 55, 577/581.
- 4 - ARNAUD C.D., GOLDSMITH R.S., BORDIER P.J.
Influence of immunoheterogeneity of circulating parathyroid hormone on results of radioimmuno-assays of serum in man.
AN. J. Med. 1974, 56, 785/793.
- 5 - AUBERT P., BEAUFILS M., BEUEART F.
La parathyroïdectomie - sa place dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire d'origine rénale.
Nlle P. Med. 1974, 3, 1071.
- 6 - AURBACH G.D., MALLETTE L.E., PATTEN B.M.
Hyperparathyroidism : recent studies.
An. Intern. Med. 1973, 79, 566.
- 7 - BAGLIN A., KAMMERER J., FENDLER J.P.
L'hyperparathyroïdisme secondaire de l'insuffisance rénale chronique.
Rev. De Med. 1975, 7, 413/425.

- 8 - BARZL U.S.,
Parathyroid hormon blood phosphorus and acid base
metabolism.
Lancet, 1971, I, 1329/1331
- 9 - BENICHO C.,
Les hyperparathyroïdies.
Rev. Méd. 1967 Fev.
- 10 - BENICHO C., CAMUS J.P., LIEVRE J.A.
Les épreuves de perfusion calcique dans le diagnostic
de l'hyperparathyroïdie.
Rev. Rhum. 1968, 25, 231/237.
- 11 - BERNHEIM J., PINET A., DAVID L.
Diagnostic des hyperparathyroïdies : intérêt du ca-
thétérisme jugulaire pour le dosage radio-immunulo-
gique de la parathormone.
Nelle P. Med. 1975, 4-8, 571/573.
- 12 - BERRY J.P.
Néphrocalcinose expérimentale par injection de la
parathormone. Etude au microanalyseur à sonde élec-
tronique.
Néphron. 1970, 7, 97.
- 13 - BERSON S.A., YALLOW R.S., AURBACH C.D.
Immunoassay of bovin and human parathyroid hormon.
Proc. nat. acad. Sc. 1965, 49, 613.
- 14 - BERSON S.A., YALLOW R.S.
Parathyroid hormon in plasma in adenomatous hyperpa-
rathyroidism uremia and bronchogenic carcinome.
Science, 1966, 154, 907.

- I5 - BILEZIBIAN J.P. et Coll.
Pre operative localization of abnormal parathyroid
tissue cumulative experience with venous sampling and
arteriography.
Amer. J. Med. 1973-55, 505/514.
- I6 - BOONSTRA C.E., JACKSON C.E.
Hyperparathyroidism detected by routine serum calcium
analysis.
Rev. Prat. 1966-2, 149/154.
- I7 - BORDIER P., SAMUEL J., DESEZE S.
Physiologie des parathyroïdes, évolution et état ac-
tuel des connaissances.
Rev. Prat. 1966-2, 149/154.
- I8 - BORDIER P., GUERIC, ARNAUD
Communication.
Nelle P. Med. 1975, 4 - 18.
- I9 - BORLE A.
Les hormones et le calcium. Problèmes actuels d'en-
docrinologie et de nutrition.
L'Expansion Scientifique 1971, 5/34.
- 20 - BOUTILLIER J.
Hypercalcémie pseudo-hyperparathyroïdienne. Cancer
bronchique.
Thèse Paris-Sud (52) 1972.
- 21 - BOYD, MILGRAM, STEARNS
1929, J.A.M.A., 93, 584.
- 22 - BREWER
Am. J. Med. 1974, 56, 759/766.

- 23 - BRICAIRE H., JOLY J., SCHAISON G.
Les hyperparathyroïdismes - étude d'ensemble et grandes méthodes d'exploration.
Rev. Prat. 1966-2, 177/194.
- 24 - BRISSET J.M., VEILLON B.
La chirurgie des glandes parathyroïdes.
Rev. Méd. 1975-8, 495.
- 25 - BRUNO A.
Chirurgie de l'hyperparathyroïdie.
Thèse Lyon 1969, 212.
- 26 - CAMUS J.P.
Métabolisme phospho-calciq.ue.
Rev. Méd. 1970-36, 2107/2116.
- 27 - CHIGOT P.L.
Anatomie chirurgicale des parathyroïdes.
REV. Prat. 1966-2, 137/147.
- 28 - CHIGOT P.L., LEMPERIERE T., FELINE A.
Adénomes parathyroïdiens opérés (143 cas).
Conc. Méd. 1972, 94-5.
- 29 - CHIGOT P.L., LEMPERIERE T., FELINE A.
Adénomes parathyroïdiens opérés (143 cas).
Conc. Méd. 1972, 94-5.
- 30 - CHIGOT P.L.
L'hyperparathyroïdie.
Rev. Méd. 1973, II, 749/757.
- 31 - CHOLOD E.J., HAUST M.D., HUDSON A.J.
Myopathy in primary familial hyperparathyroïdism clinic and morphologic studies.
Amer. J. Méd. 1970-48, 700/707.
(Summ. Rev. Prat. 1972, 12n 2012).

- 32 - CONN D.V., MAC GREGOR R.R., CHU L.L.H.
Biosynthesis of proparathyroid hormon and parathyroid
hormon - chemistry - physiology and role of calcium
in regulation.
An. J. Med. 1974-56, 767/773.
- 33 - COOPER A.E., SHAPIRA, KURT
Case raport. Depression, catatonie stupor and EEG
change in hyperparathyroidism.
Psych. Med. 1973-3, 509/515.
- 34 - COPE O., CULVER P.J., MIXTER C.G.
Pancreatitis and diagnosis due to hyperparathyroidism.
Ann. Surg. 1957-145, 857.
- 35 - COPE O.
Hyperparathyroidism diagnosis and management.
Amer. J. Surg. 1960-99, 394.
- 36 - CRISTANSEN J.
Review primary hyperparathyroidism and peptic ulcer
disease.
Scand. J. Gastroenter. 1974-9, 11/114.
- 37 - CROUZET J., LIEVRE J.A.
Les hyperparathyroïdies.
Rev. Med. 1971-43, 2819.
- 38 - CROUZET J.
Signes osseux de l'hyperparathyroïdie.
Vie Méd. 1972-53, 289/292.
- 39 - CUSHARD W.G., SIMON A.G., CANTERBURY J.
Parathyroid function in carcioidosis.
New Eng. J. Med. 1972, 286/395.
(Summ. Rev. Prat. 1972-30, 4246.

- 40 - DAWKING R.L., TACHTIAN A.H., CASTLEMAN B.
Hyperparathyroïdism due to clear cell hyperplasia.
serie determinations of serum ionized calcium parathyroïd hormone and calcitonine.
Ann. J. Med. 1973-54, 119.
- 41 - DELAITRE
Hyperparathyroïdie primaire.
G.M.F. 1972-35, 6292.
- 42 - DEPLANTE J.P.
L'hyperparathyroïdie primaire (à propos de 40 cas personnels).
Thèse Lyon 1972 (251).
- 43 - DEPLANTE J.P., LEJEUNE E.
Problèmes pratiques de diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire.
J. Med. Lyon, 1973-1253, 995/100.
- 44 - DEPLANTE J.P., LEJEUNE E.
Notre expérience de l'hyperparathyroïdie primaire (43 cas).
Lyon Med. 1973-17, 499/509.
- 45 - DI GIUGLIO et Coll.
The value of the seleno-methionine SE 75 scan in pre-operative localization of parathyroïd adenoma.
J.A.M.A. 1969-38, 750.
- 46 - DONEGAN W.L., SPIRO M.N.
Parathyroïd and gastric secretion.
Gastroenter. 1960-38, 750.
- 47 - DONGRADI G., de RATULD A., FENDLER J.P.
Signes, symptômes et complications de l'hyperparathyroïdie primaire. Sa pathologie osseuse mise à part.
Rev. Med. 1975-6, 329/337.

- 48 - DOPPMANN J.L., HAMMOND W.G.
The anatomic basis of parathyroid venous sampling.
Radiology, 1970, 95, 603.
- 49 - DRY J., ROLAND J., BOURDARIAS J.
La polyadénomatoïse endocrinienne.
Nle P. Med. 1972-20, 1341/1345.
- 50 - DUBOST C.
Chirurgie des parathyroïdes - traitement.
E.M.C. Technique Chir. Cou et Thorax 1967-I, 42070.
- 51 - DUBOST C.
La chirurgie de l'hyperparathyroïdisme.
Vie Méd. 1972, 53, 309/316.
- 52 - DUBOST C., MAURY D.
Hyperparathyroïdie primaire. 100 observations.
Nle P. Med. 1974-7, 359/364.
- 53 - EARL J.M., KURTZMAN N.A., MOSER R.H.
Hypercalcémie and hypertension.
Ann. Int. Med. 1966-64, 378/381.
- 54 - FENDLER J.P., BAVIERA E., BAGLIN A.
Calcifications cardiaques macroscopiques et autres
métastases calciques chez un hémodialysé chronique.
Ann. Med. Int. 1973-124, 799.
- 55 - FENDLER J.P., GAUX J.C., BAGLIN A.
L'hyperparathyroïdisme primaire (à propos de 22 cer-
vicotomies) - acquisitions médicales récentes.
I vd. ED. Expansion Scientif. SANDOZ PARIS 1974, 147/161.
- 56 - FENDLER J.P., DONGRADI G.
Comment aboutir au diagnostic de l'hyperparathyroïdie
primaire ?
Rev. Méd. 1975-4, 169/172.

- 57 - FENDLER J.P., PROST Y., DONGRADI G.
Etude de la chlorémie et de la phosphorémie au cours
des hypercalcémies.
Nle P. Ped. (à paraître fin 1975).
- 58 - PERRY J.
Chlorémie et hyperparathyroïdisme primaire.
Thèse Paris-Cochin (I35) 1973.
- 59 - FOURNAN, ROGER P.
Calcium et tissu osseux.
I vd PARIS, Flammarion Ed. 1970.
- 60 - GAUX J.C.
L'angiographie parathyroïdienne, son intérêt dans le
diagnostic des adénomes parathyroïdiens.
Mémoire C.E.S. Electroradio. Fac. Med. PARIS 1969.
- 61 - GAUX J.C., BISMUTH V., FRITEL D.
Signes artériographiques de l'hyperparathyroïdisme
primaire.
Nelle P. Med. 1973-2, 2733.
- 62 - GHOZLAN R., BROCHERIOU C., CATZ G.
Hyperparathyroïdie avec hypercalcémie.
Nelle P. Med. 1973-2, 771/773.
- 63 - GONTIER J.
Traité d'endocrinologie.
4ème Ed. Paris Flammarion 1968, 1347 p (985).
- 64 - GRAY S.J.
Ann. I. Dig. Dis. 1964-9, 279.
- 65 - GRELLET J., LIEVRE J.A., HEITZ F.
Hyperparathyroïdisme primitif : intérêt de l'angiogra-
phie pour localiser les adénomes parathyroïdiens.
J. Med. Elec. 1969-50, 738/740.

- 66 - GUERIS J.
Dosage radio-immunologique de la parathormone plasmatique humaine.
Neille P. Med. 1974-25, 1612/1614.
- 67 - GUIGAN J.E., COLWELL J.A., FRANKLIN J.
Effect of parathyroidectomy on hypercalcemie hypersecretory peptic ulcer disease.
Gastroenter. 1974-66, 269/272.
- 68 - GUILLIEN P.
Hyperparathyroïdie secondaire.
Vie Med. 1972-53, 301/306.
- 69 - GUTTMAN A.B., SWENSON P.C., PARSON W.B.
The differential diagnosis of hyperparathyroidism.
J.A.M.A. 1974-103, 87.
- 70 - HAFF R.C., BLACK W.C., BALLINGER
Hyperparathyroïdie primitive.
Ann. Surg. 1970, 1971, 85.
- 71 - HEMET J., CHLEQ C.
Calcifications métastatiques des H.P.I.
Sem. Hôp. PARIS 1973-49, 497/500.
- 72 - HAMBURGER J., CHIGOT P.L., MERY J.P.
Diagnostic de l'hyperparathyroïdie primitive chez des sujets atteints de lithiase rénale et de néphrocalcinose.
J. Ur. Nephrol. PARIS, 1963-69, 533/549.
- 73 - HODGKINSON A., EDWARDS N.A.
Total and ultra-filtrable serum calcium in primary hyperparathyroidism.
Brit. J. Urol. 1963-35, 445.

- 74 - Hyperfonctionnement des glandes parathyroïdes.
Traité d'Endocrinologie, 4ème Ed. Paris Flammarion
1968, 1347 p. (traduction française de GONTIER J.
du TEST BOOK OF ENDOCRINOLOGY sous la direction de
WILLIAMS R.H., 922/1005).
- 75 - IRVIN G.L., COHEN M.S., MOEBUS R.
Primary hyperparathyroïdism.
Arc. Surg. 1972-105, 738/740.
- 76 - KAYE M., CHATTERJEE G., COHEN G.F.
Arrest of hyperparathyroïd bone disease with dihy-
drotachysterd in patients indergoing chronic hemó-
dialysis.
An. Int. Med. 1970-73, 225
(Summ. Rev, Prat. 1971-II, 1845/1846).
- 77 - KAPLAN L., KATZ A.Z., BEN ISAAC C.
Malignant neoplasms and parathyroïd adenomes.
Gancer 1971-28, 401.
- 78 - KLOTZ H.P. et Coll.
Intérêt des tests dynamiques de la fonction parathyroï-
dienne pour le diagnostic de l'H.P.I.
Ann. Endoc. 1970-31 (6), 1049/1063.
- 79 - KYLE L.H., SCHAAF M., CANARY J.J.
Phosphoate clearance in the diagnosis of parathyroïd
dysfunction.
Ann. J. Med. 1958-24, 240.
- 80 - LAMBERT P.P., VAN DERVEIKEN F., KOSTER J.P.
L'excrétion des phosphates inorganiques et l'action
de la parathormone sur le rein.
J. Ur et Néphr. PARIS 1962-68, 481/489.

- 81 - LAMOTTE M., SEGRESTAA J.M., GUERIS J.
Apports du dosage radio-immunologique de la parathormone plasmatique en pathologie humaine.
Nelle P. Med. 1974-25, 1607/1611.
- 82 - LEROUX, ROBERT C., CHEVET D.
Les manifestations rénales de l'H.P.I.
Vie Med. 1972-53, 281/288.
- 83 - LEROY J., ROBERT M., FILLASTRE J.P.
Crises hypercalcémiques aiguës d'origine parathyroïdienne.
Sem. Hôp. PARIS 1973-49, 487/495.
OUEST Med. 1973-19, 2001/2005.
- 84 - LIEVRE J.A.
Hyperparathyroïdisme.
Glandes Endocrines EMC N° 10012 (I-14) C¹⁰.
- 85 - LIEVRE J.A., BLOCHMICHEL H., CAMUS J.P.
Hyperparathyroïdisme primitif - étude clinique -
Rapport à la VIIIème réunion des Endocrinologues
(de langue française) MASSON ED. 1963, 405/451.
- 86 - LIEVRE J.A., CHIGOT P.L., BLOCH MICHEL H.
Hyperparathyroïdisme primitif. Etude de 34 cas.
P. Med. 1963-71, 2233/2236.
- 87 - LIEVRE J.A.
L'hyperparathyroïdisme primitif : considérations sur
6 observations nouvelles et sur notre expérience d'ensemble (50 cas).
Soc. Suisse Med. Phy. et Rhum. LAUSANNE 1964, 274/280.
- 88 - LIEVRE J.A.
Diagnostic et traitement de l'H.P.I. (formes rénales exceptées).
Rev. Prat. 1966-2, 197/209.

- 89 - LIEVRE J.A., CAMUS J.P., BRIDFFOD P.
Le métabolisme phosphocalcique dans l'hyperparathyroïdie - analyse de 50 cas.
Presse Médicale 1967-75, 5.
- 90 - LIEVRE J.A., CAMUS J.P., BENICHO C.
Etude de l'acide citrique plasmatique dans 22 observations d'H.P.I.
Presse Med. 1968-76, 555/558.
- 91 - LIEVRE J.A.
Editorial : le mode d'action de l'hormone parathyroïdienne.
Presse Méd. 1968-76, 553/554.
- 92 - LIEVRE J.A.
L'hyperparathyroïdisme.
Conc. Med. 1971, 93/117.
- 93 - LIEVRE J.A., CHIGOT P.L., CAMUS J.P.
L'hyperparathyroïdisme primitif. Symptomatologie d'après une série de 100 cas.
Ann. Med. Int. 1973-124, 1/8.
- 94 - MALLET, LILASTRE, BRUENELLE
Communication.
Nelle P. Med. 1975-4, N° 4.
- 95 - MASSRY S.G., GOBURN J.W., KLEEMAN C.R.
Evidence for suppression of parathyroid gland activity by hypermagnesemie.
J. Clin. Invest. 1970-49, 1619.
(Summ. Rev. Prat. 1972-12, 2026).
- 96 - MATRAJT H., BORDIER P.J., MARTIN J.
Technique pour l'inclusion des biopsies osseuses non décalcifiées.
J. Mier. 1967-6, 499.

- 97 - MAURAT J.P., DURLACH J.
Le magnésium en thérapeutique.
Rev. Prat. 1969-33, 48II/4823.
- 98 - MAURY D.
Problèmes actuels sur l'hyperparathyroïdie.
Thèse Paris Lariboisière (95) 1972.
- 99 - MAURY D., DUBOST C.
Hyperparathyroïdie primaire.
Conc. Med. 1974-35, 5137/5150.
- 100 - MEUNIER P. et Coll.
Lecture quantitative de la biopsie osseuse - de diagnostic et d'étude de 106 hyperparathyroïdies primaires, secondaires et paranéoplasiques.
Rev. Rhum. 1972-39, 635/644.
- 101 - MILHAUD G.
Exploration dans l'hyperparathyroïdisme.
Vie Med. 1972-53, 273/278.
- 102 - MOSSE A., LUBETZKI J.
L'hormone parathyroïdienne, son rôle dans la régulation de la calcémie.
Rev. Méd. 1975-9, 587/598.
- 103 - MURIE N., FERRANO B., ETIENNE P.
Le cancer des parathyroïdes - revue de 109 observations.
Nelle P. Med. 1973-19, 1293/1296.
- 104 - MYERS P.T., BHATTI A.
Peptic ulcer and parathyroid adenoma.
Ann. Surg. 1970-5, 171.

- IO5 - NORDIN B.E.C., FRASER R.
The indirect assesement of parathyroïd function -
bone structure and metabolism.
Ciba foundation symposium - Churchill - Londres 1956
222/232.
- IO6 - PALMER F.J., NELSON J.C., BACCHUS H.
The chloride phosphate ratio in hypercalcemie.
Ann. Intesn. Med. 1974-80, 200.
- IO7 - PALOYAN E. et Coll.
Surgícal treatment of hyperparathyroïdism.
New. Eng. J. Med. 1974-291 (17), 913/914.
- IO8 - PAOLAGGI J.B., HENRARD J.C.
Signes ostéo-articulaires de l'H.P.I.
Rev. Med. 1975-5.
- IO9 - PATTERN B.M., BILEZIKIAN J.P., MALLETT K.E.
Neuromuscular disease in primary hyperparathyroïdism.
Ann. Int. Med. 1974-80, 182/193.
- II0 - PERLEMUTER L.
Calcifications tissulaires et maladies calcifiantes.
Nelle P. Med. 1974-2, 87/90.
- III - POTTS J.T. et Coll.
Parathyroïd hormone : sequence, synthesis and immu-
noassey studies.
Amer. J. Med. 1971-50, 639.
- II2 - POWELL D., SHIMKIN P.M., DOPPMAN J.L.
Primary hyperparathyroïdism - pre-operatoire tumor lo-
calization and differenciatiion between adenome and hy-
perplasie.
New Eng. J. Med. 1972-286, 1169/1175.

- II3 - PYRAH L.N. et Coll.
Hyperparathyroïdism - a critical review.
Britt. J. Surg. 1966-53, 245/316.
- II4 - RAYMOND J.P.
Hyperparathyroïdie primaire.
G.M.F. 1973-17, 2893/2902.
- II5 - REISS E., CANTERBURY J.M.
Primary hyperparathyroïdism : application of radio-immunoassey to differenciatiön of adenome and hyperplasie and to presperative localization of hyperfunctionning parathyroïd glands.
New. Eng. J. Med. 1969-280, 1381.
- II6 - REISS E., CANTERBURY J.M.
Genosis of hyperparathyroïdism.
Ann. J. Med. 1971-50, 679/685.
- II7 - RICHET G., AMIEL C., BONVALET J.P.
Manifestations rénales de l'hyperparathyroïdie.
Rev. Prat. 1966-2, 211/229.
- II8 - ROGER P. et Coll.
Néphrologie pédiatrique.
Avd. Flammarion 1973, 137/141.
- II9 - ROGERS H.M., KEATING F.R.
Primary hyperparathyroïdism and hyperplasia of the parathyroïd glands as a cause of hyperparathyroïdism.
Ann. J. Med. 1947-3, 384.
- I20 - ROGERS N.M. et Coll.
Primary hypertrophy and hyperplasma of parathyroïd glands associated with duodenal ulcer.
Arch. Int. Med. 1947-79, 307.

- I21 - ROTTERDAM M.
Contribution à l'étude de l'H.P.I. (à propos de 28 cas diagnostiqués et suivis dans un service spécialisé en pathologie ostéo-articulaire).
Thèse Paris 1969.
- I22 - SELDLINGER S.J.
Localization of parathyroid adenoma by arteriography.
Act. Rad. 1954-42, 353/366.
- I23 - SHIMKIN P.M., DOPPMAN J.L., POWELL D.
Demonstration of parathyroid by retrograde thyroid venography.
Rad. 1972-103, 63/67.
- I24 - SHIMKIN P.M., POWELL D.
Parathyroid hormone levels in thyroid vein blood of patients without abnormalities of calcium metabolism.
Ann. Int. Med. 1973-78, 714/716.
(Summ. Rev. Prat. 1975, I, 79/80).
- I25 - SIGUIER F., CAMUS J.P.
Hyperparathyroidisme subaigu par adénome médiastinal - intérêt artériographique.
Ann. Int. Med. 1968-119, 657/666.
- I26 - SIMONIN R.
Signes biologiques de l'H.P.I.
- I27 - SINGLETON
Communication.
Arch. Surg. 1970-100 (4), 372/375.
- I28 - SOLNICA J.
Manifestations articulaires de l'H.P.I.
Vie Med. 1972-53, 293/298.

I29 - VIRENQUE, GAUBAT

Remarque anatomique sur la vascularisation artérielle des parathyroïdes. De la tétanie après thyroïdectomie.

Press. Med. 1962-70, 2394/2397.

I30 - WALTZING P.

Metabolisme phospho-calcique.

Conc. Med. 1972-18, 3505/3511.

I31 - WILDER W.T., FRAME B.

Peptic ulcer and primary hyperparathyroidism.

Ann. Int. Med. 1961-55, 885.

I32 - WILLIAMSON E. et Coll.

Patient benefit in discovering occult hyperparathyroidism.

Arch. Int. Med. 1974-133, 430/431.

I33 - WILLS M.R. et Coll.

Amer. J. Med. 1969-47, 384.

(Summ. REV. Prat. 1972-12, 2015/2016).

I34 - YENDT E.R.

Disorders of calcium phosphorus and magnesium metabolism.

Ivd Maxwell Kleeman - Mac Graw Hill Book Cie - 1972.

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU, et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en date
du 14 Décembre 1973,

Le Président de l'Université de CAEN,

